

COMPUESTOS PARA TRATAR LA ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 3

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud es una Solicitud Internacional que reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. N.º 63/354.339, presentada el 22 de junio de 2022, titulada COMPOUNDS FOR TREATING SPINOCEREBELLAR ATAXIA TYPE 3, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los efectos.

CAMPO TÉCNICO

Un aspecto de la presente descripción se refiere a compuestos útiles para mejorar el corte y empalme de pre-ARNm en una célula. En particular, otro aspecto de la presente descripción se refiere a compuestos heteroarilo sustituidos, formas y composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos de uso para tratar o mejorar la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3), también conocida como enfermedad de Machado-Joseph (MJD, por sus siglas en inglés).

ANTECEDENTES

La ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3), también conocida como enfermedad de Machado-Joseph (MJD), es una enfermedad hereditaria autosómica dominante poco frecuente caracterizada por una ataxia progresiva. La SCA3 es la ataxia dominante más común en todo el mundo. Aunque se desconoce la población exacta de pacientes, se ha estimado que la prevalencia promedio es de 1-5/100.000, con una frecuencia más alta en China, Portugal, Brasil, Países Bajos, Alemania y Japón. También es significativa en los Estados Unidos, en donde la SCA3 representa aproximadamente el 21 % de la ataxia dominante. Según la edad de aparición, hay tres subtipos de SCA3: Subtipo 1 (aparición temprana, 10-30 años), subtipo 2 (aparición promedio, 30-50 años) y subtipo 3 (aparición tardía, 50-70 años). Los pacientes con SCA3 suelen sobrevivir de 10 a 20 años después de la aparición de los síntomas. Los síntomas incluyen torpeza de progresión lenta en brazos y piernas, una marcha tambaleante que puede confundirse con embriaguez, dificultad para hablar y tragar, alteración de los movimientos oculares, a veces acompañados de visión doble u ojos saltones, y espasticidad en las extremidades inferiores; algunas personas desarrollan contracciones musculares sostenidas que causan la torsión del cuerpo y las extremidades, movimientos repetitivos y posturas anómalas; y otras pueden desarrollar espasmos en la cara o la lengua, neuropatía o problemas con la micción y el sistema nervioso autónomo.

La SCA3 es causada por una expansión inestable de repeticiones de trinucleótidos citosina-adenina-guanina (CAG) en el gen *ATXN3* que se transcribe en ARNm de *ATXN3* mutante (m*ATXN3*). Esta expansión en el ARNm de m*ATXN3* conduce a la producción de proteína ataxina-3 (ATXN3) mutante que contiene un tracto polimórfico de poliglutamina (polyQ). Tanto el ARNm de m*ATXN3* como la proteína ATXN3 mutante alteran varios procesos celulares que dan como resultado la neurodegeneración en el cerebelo, el tronco encefálico y otras regiones cerebrales conectadas.

El número de repeticiones CAG en el ARNm de *ATXN3* varía entre 10-45 en la población sana,

mientras que en pacientes con SCA3, puede variar entre 61-87. El número de repeticiones CAG entre 45-60 se asocia con una penetrancia incompleta de la enfermedad. Como se evidencia en otros trastornos polyQ, el número de repeticiones se correlaciona inversamente con la edad de aparición en pacientes con SCA3.

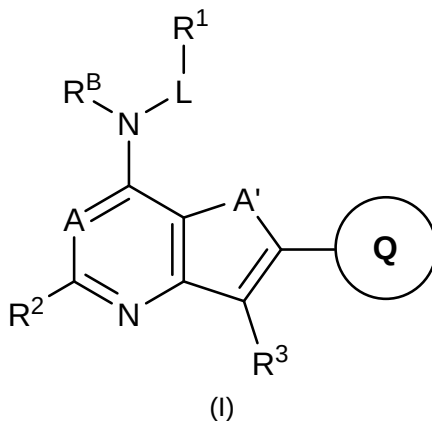
En varios modelos preclínicos de SCA3, la reducción de los niveles de proteína ATXN3 mejora la patología de SCA3, lo que confirma la importancia de la reducción de ATXN3 como diana terapéutica para mejorar los efectos patogénicos posteriores. La presente descripción se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición del mismo, para tratar la SCA3. Estos conjuntos de compuestos inducen la omisión del exón 4 en el pre-ARNm de *ATXN3* durante el proceso de corte y empalme. La omisión del exón 4 del ARNm de *ATXN3* cambia el marco de lectura abierto (ORF) y crea codones de terminación prematura (PTC) en el ARNm de *ATXN3* con omisión del exón 4 (ARNm $\Delta E4$). Se ha demostrado que estos eventos de corte y empalme con omisión de exón podrían servir para reducir la expresión génica mediante la creación de ARNm con codones de terminación prematuros, lo que indica que los ARNm deben degradarse en lugar de traducirse en proteínas. De manera similar, el ARNm de *ATXN3* $\Delta E4$ producido en presencia de estos compuestos experimentará una degradación del ARNm que dará como resultado niveles reducidos de ARNm de *ATXN3*, lo que dará como resultado una disminución de la proteína ATXN3.

Hasta la fecha, no existen terapias modificadoras de la enfermedad disponibles para la SCA3, y existe la necesidad de métodos y composiciones mejorados para tratar la SCA3 y los síntomas asociados con la misma. Los compuestos descritos en el presente documento representan posibles compuestos de corte y empalme del pre-ARNm de *ATXN3* que podrían usarse como un tratamiento modificador de la enfermedad para la SCA3.

Todos los demás documentos a los que se hace referencia en el presente documento se incorporan por referencia a la presente solicitud como si se expusieran en su totalidad en el presente documento.

SUMARIO

Un aspecto de la presente descripción incluye compuestos de Fórmula (I):



o una forma de los mismos, en donde A, A', L, R^B, R¹, R², R³ y el Anillo Q se definen en el presente documento.

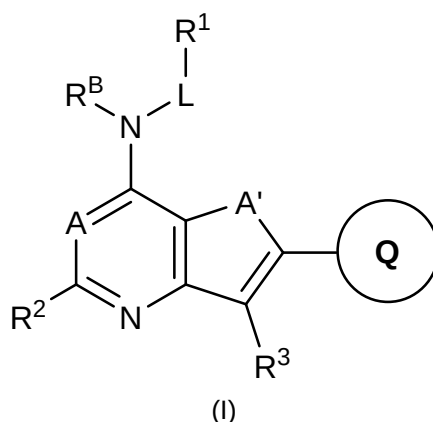
Un aspecto de la presente descripción incluye un método para el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición del mismo, para tratar o mejorar la SCA3 en un sujeto que lo necesite que comprende, administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición del mismo.

Un aspecto de la presente descripción incluye un uso para un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, para tratar o mejorar la SCA3 en un sujeto que lo necesite que comprende, administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo.

Un aspecto de la presente descripción incluye un uso para un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar o mejorar la SCA3 en un sujeto que lo necesite que comprende, administrar al sujeto una cantidad eficaz del medicamento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Un aspecto de la presente descripción se refiere a compuestos de Fórmula (I):



o una forma de los mismos, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en CR^A y N;

A' se selecciona del grupo que consiste en S y NR^{A'};

L se selecciona del grupo que consiste en CH₂ y CD₂;

R^A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

R^{A'} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y halo-alquilo C₁₋₄;

R^B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, CO₂-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquínilo C₂₋₆;

en donde el heteroarilo es un radical de estructura anular de átomos de carbono aromático monocíclico o bicíclico de 5-11 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el cicloalquilo C₃₋₈ es un sistema anular monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado;

en donde el fenilo, heteroarilo y cicloalquilo C_{3-8} están sustituidos por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{1a} seleccionados independientemente,

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , deuterio-alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, alquínilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} -alquínilo C_{2-6} e hidroxilo-alquínilo C_{2-6} ;

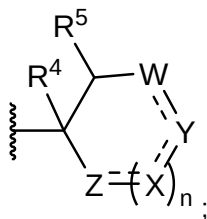
R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, SH, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , tio-alquilo C_{1-6} , alquénilo C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} -alquínilo C_{2-6} , hidroxilo-alquínilo C_{2-6} , $(CH_3)_3Si$ -alquínilo C_{2-6} , heteroaril-alquínilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , fenilo y heteroarilo,

en donde el heteroarilo es un radical de estructura anular de átomos de carbono aromático monocíclico o bicíclico de 5-11 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y

en donde cada caso de cicloalquilo C_{3-8} , fenilo y heteroarilo están sustituidos independientemente por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{3a} seleccionados independientemente;

R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , deuterio-alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

el Anillo Q es



R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halo-alcoxi C_{1-6} ;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en amino, alquil C_{1-4} -amino y (alquil C_{1-4})₂-amino;

W se selecciona del grupo que consiste en CH_2 , CD_2 , $CH-R^W$, $CD-R^W$, $C(R^W)_2$ y $C(O)$;

X se selecciona del grupo que consiste en CH_2 , CD_2 , $CH-R^X$, $CD-R^X$, $C(R^X)_2$, CH , CD , CR^X , $C=CH_2$, $C=CD_2$, $C=C(R^X)_2$, $C(O)$, NH , N-alquilo C_{1-4} , N-fenilo, O, S, $S(O)$ y SO_2 ;

Y se selecciona del grupo que consiste en CH_2 , CD_2 , $CH-R^Y$, $CD-R^Y$, $C(R^Y)_2$, CH , CD , CR^Y , $C=CH_2$, $C=CD_2$, $C=C(R^Y)_2$, N-fenilo, O, S, $S(O)$ y SO_2 ;

Z se selecciona del grupo que consiste en CH_2 , CD_2 , $CH-R^Z$, $CD-R^Z$, $C(R^Z)_2$, CH , CD , CR^Z , NH , N-alquilo C_{1-4} , N-fenilo, O, S, $S(O)$ y SO_2 ;

cada R^W , R^X , R^Y , R^Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-4} -amino, (alquil C_{1-4})₂-amino, CO_2H , CO_2 -alquilo C_{1-6} , $C(O)NH_2$, $C(O)N$ (alquilo C_{1-6})₂, $C(O)$ -heterociclilo y $C(O)NH$ -fenilo, y en

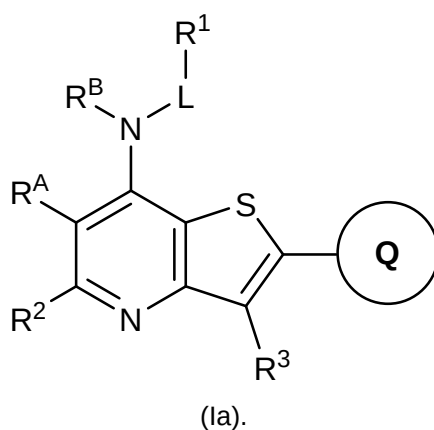
donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z puede combinarse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3; y

— — — — —
 — — — — — representa independientemente un enlace sencillo o un doble enlace según lo permita la valencia;

en donde una forma del compuesto es una forma de sal, hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero, tautómero o isótopo enriquecido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ia), o una forma del mismo



Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (Ia), o una forma del mismo, en donde

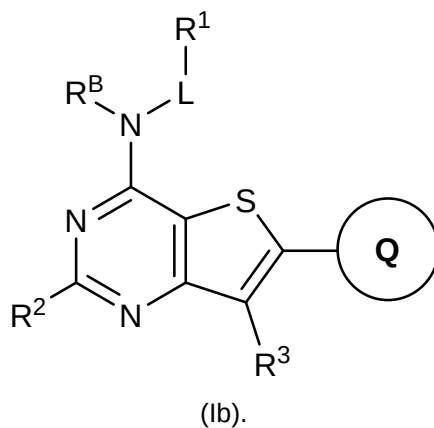
L es CH_2 o CD_2 ;

R^A es hidrógeno;

R^B es hidrógeno o CH_3 ; y

R^2 es Cl o CN.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib), o una forma del mismo



Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (Ib), o una forma del mismo, en donde

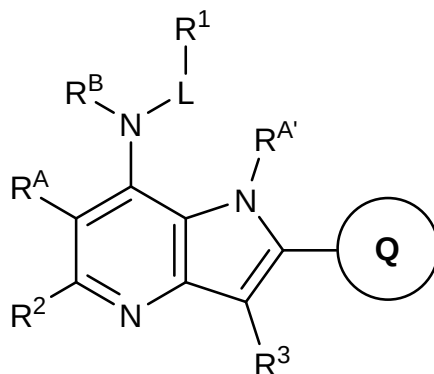
L es CH₂;

R^B es hidrógeno; y

R² es Cl.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto es un compuesto de

5 Fórmula (Ic), o una forma del mismo



(Ic).

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (Ic), o una forma del mismo, en donde

L es CH₂;

R^A es hidrógeno;

R^{A'} es CH₃ o CHF₂;

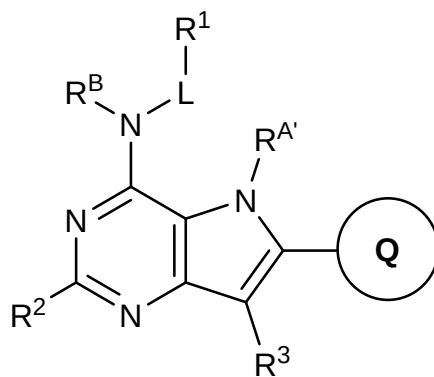
R^B es hidrógeno; y

R² es Cl.

10

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto es un compuesto de

Fórmula (Id), o una forma del mismo



(Id).

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (Id), o una forma del mismo, en donde

L es CH₂;

R^{A'} es CHF₂;

R^B es hidrógeno; y

R² es Cl.

15

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde A se selecciona del grupo que consiste en CR^A y N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde A es CR^A .

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde A es N.

5 Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde A' se selecciona del grupo que consiste en S y $NR^{A'}$.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde A' es S.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde A' es $NR^{A'}$.

10 Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde L se selecciona del grupo que consiste en CH_2 y CD_2 .

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} .

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^A es hidrógeno.

15 Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde $R^{A'}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y halo-alquilo C_{1-4} .

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde $R^{A'}$ se selecciona del grupo que consiste en CH_3 y CHF_2 .

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

20 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y CH_3 .

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , CO_2 -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} ;

25 en donde el heteroarilo es un radical de estructura anular de átomos de carbono aromático monocíclico o bicíclico de 5-11 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el cicloalquilo C_{3-8} es un sistema anular monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado;

en donde el fenilo, heteroarilo y cicloalquilo C_{3-8} están sustituidos por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{1a} seleccionados independientemente.

30 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es fenilo sustituido por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{1a} seleccionados independientemente.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es fenilo sin sustituir.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es fenilo sustituido por un sustituyente R^{1a} .

35 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es heteroarilo sustituido por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{1a} seleccionados independientemente,

en donde el heteroarilo es un radical de estructura anular de átomos de carbono aromático monocíclico o bicíclico de 5-11 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es heteroarilo sin sustituir, en donde el heteroarilo es un radical de estructura anular de átomos de carbono aromático monocíclico o bicíclico de 5-11 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Otro aspecto de incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es heteroarilo seleccionado de furanilo, tiofenilo, 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, isoxazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,3-oxazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzofuranilo y quinolinilo, en donde el heteroarilo está sustituido por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{1a} seleccionados independientemente.

Otro aspecto de incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es heteroarilo seleccionado de furanilo y tiofenilo, en donde el heteroarilo está sustituido por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{1a} seleccionados independientemente.

Otro aspecto de incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es heteroarilo sin sustituir seleccionado de furanilo, tiofenilo, 1,3-tiazolilo, 1,3-oxazolilo y piridinilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es heteroarilo seleccionado de furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,3-oxazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-5-ilo y quinolin-4-ilo, en donde el heteroarilo está sustituido por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{1a} seleccionados independientemente.

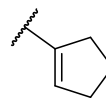
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es heteroarilo seleccionado de furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo y piridin-4-ilo, en donde el heteroarilo está sustituido por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{1a} seleccionados independientemente.

Otro aspecto de incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es heteroarilo sin sustituir seleccionado de furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo y piridin-4-ilo.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es CO_2 -alquilo C_{1-6} .

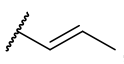
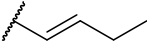
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es CO_2CH_3 .

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es cicloalquilo C_{3-8} , en donde el cicloalquilo C_{3-8} es un sistema anular monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado sustituido por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{1a} seleccionados independientemente.

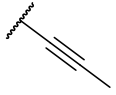


Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es

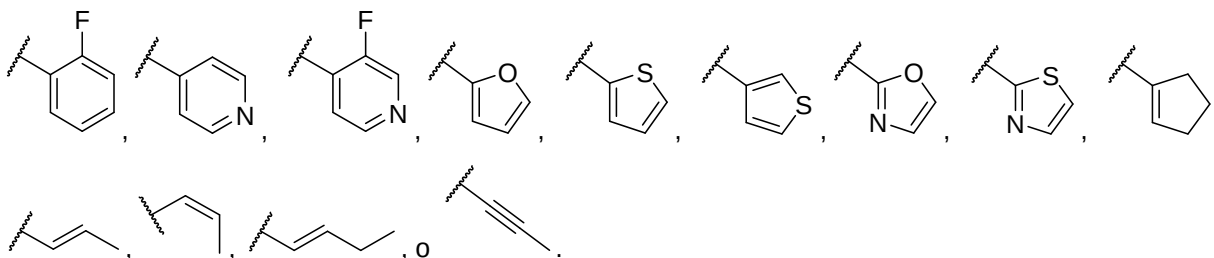
Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es alqueno C_{2-6} .

Otro aspecto de incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es , , o .

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es alquinilo C_{2-6} .

Otro aspecto de incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es .

5 Otro aspecto de incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es fenilo, CO_2CH_3 ,



Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , deuterio-alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .

10 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{1a} es halo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{1a} es halo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{1a} es flúor.

15 Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} -alquinilo C_{2-6} e hidroxilo-alquinilo C_{2-6} ;

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es ciano.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es halo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es halo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

20 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es cloro.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, SH, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , tio-alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} -alquinilo C_{2-6} , hidroxilo-alquinilo C_{2-6} , $(CH_3)_3Si$ -alquinilo C_{2-6} , heteroaril-alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , fenilo y heteroarilo,

25 en donde el heteroarilo es un radical de estructura anular de átomos de carbono aromático monocíclico o bicíclico de 5-11 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y

en donde cada caso de cicloalquilo C_{3-8} , fenilo y heteroarilo están sustituidos independientemente por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{3a} seleccionados independientemente.

30 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3 se selecciona del grupo que

consiste en hidrógeno, ciano, halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquino C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, (CH₃)₃Si-alquino C₂₋₆, heteroaril-alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y fenilo,

en donde el heteroarilo es un radical de estructura anular de átomos de carbono aromático monocíclico o bicíclico de 5-11 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y

en donde el cicloalquilo C₃₋₈, fenilo y heteroarilo están sustituidos independientemente por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{3a} seleccionados independientemente.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es hidrógeno.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es ciano.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es halo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es halo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es cloro.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es bromo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es yodo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es alquilo C₁₋₆ seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, pentilo y hexilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es metilo.

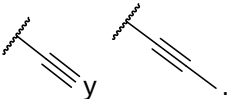
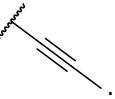
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es etilo.

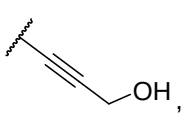
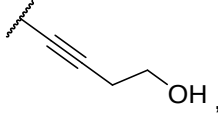
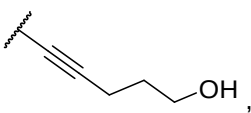
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es halo-alquilo C₁₋₆ seleccionado del grupo que consiste en CH₂F, CHF₂, CF₃ y CH₂CH₂F.

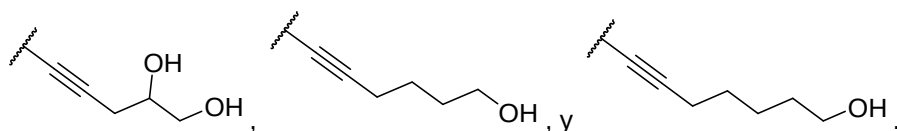
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es hidroxialquilo C₁₋₆ seleccionado de CH₂OH.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es haloalcoxi C₁₋₆ seleccionado de CH₂OCHF₂.

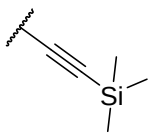
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es alqueno C₂₋₆ seleccionado de CH=CH₂ y CH=C=CH₂.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es alquino C₂₋₆ seleccionado del grupo que consiste en  y .

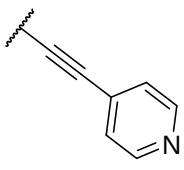
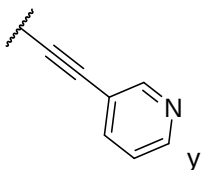
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R³ es hidroxialquino C₂₋₆ seleccionado del grupo que consiste en , , ,



Otro aspecto incluye una Fórmula (I), en donde R^3 es $(CH_3)_3Si$ -alquinilo C_{2-6} seleccionado de



Otro aspecto incluye una Fórmula (I), en donde R^3 es heteroaril-alquinilo C_{2-6} seleccionado de



, en donde el anillo heteroarilo está sustituido por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{3a} seleccionados independientemente.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3 es cicloalquilo C_{3-8} seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo sustituido por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{3a} seleccionados independientemente.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3 es ciclopropilo sustituido por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{3a} seleccionados independientemente.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3 es ciclopropilo sin sustituir.

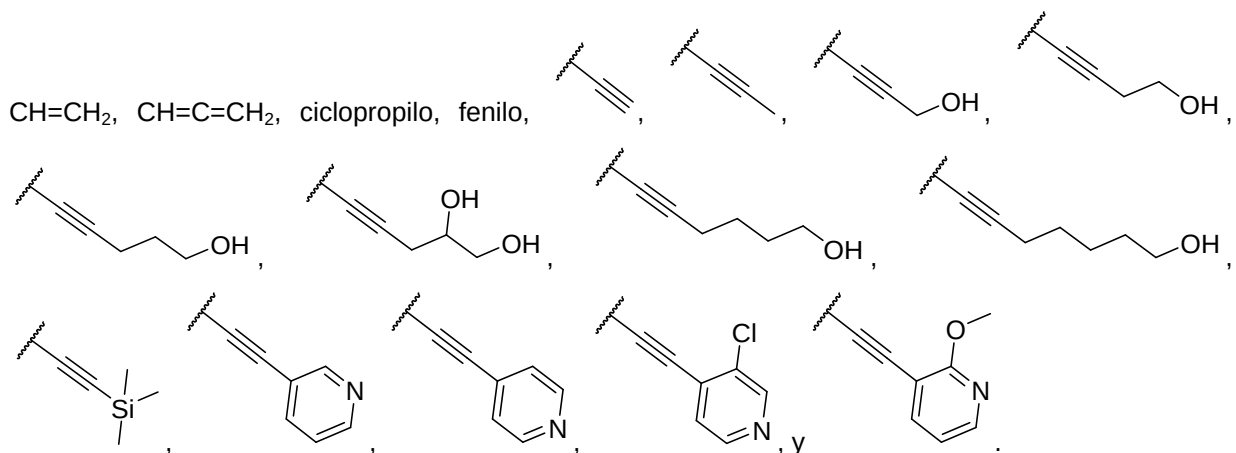
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3 es fenilo sustituido por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{3a} seleccionados independientemente.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3 es fenilo sin sustituir.

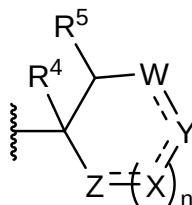
Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , deuterio-alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en Cl y OCH_3 .

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2OH , CH_2OCHF_2 ,



Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde el Anillo Q es



y cualquier estereoisómero del mismo.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halo-alcoxi C_{1-6} .

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 se selecciona del grupo que
5 consiste en hidrógeno, halo e hidroxilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es halo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es halo seleccionado de flúor,
10 cloro, bromo y yodo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es flúor.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es hidroxilo.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 se selecciona del grupo que
15 consiste en amino, alquil C_{1-4} -amino y (alquil C_{1-4})₂-amino.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es amino.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es (alquil C_{1-4})₂-amino.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es $N_2(CH_3)$.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es alquil C_{1-4} -amino.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es $NH(CH_3)$.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W se selecciona del grupo que
20 consiste en CH_2 , CD_2 , $CH-R^w$, $CD-R^w$, $C(R^w)_2$ y $C(O)$.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W es CH_2 .

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W es CD_2 .

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $C(O)$.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde X se selecciona del grupo que
25 consiste en CH_2 , CD_2 , $CH-R^x$, $CD-R^x$, $C(R^x)_2$, CH , CD , CR^x , $C=CH_2$, $C=CD_2$, $C=C(R^x)_2$, $C(O)$, NH , N -alquilo C_{1-4} , N -fenilo, O , S , $S(O)$ y SO_2 .

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde X es CH_2 .

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde X es $CH-R^x$.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde X es $C(R^x)_2$.
30

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde X es CH .

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde X es CD .

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde X es CR^X.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde X es C(O).

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde X es NH.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde X es O.

- 5 Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Y se selecciona del grupo que consiste en CH₂, CD₂, CH-R^Y, CD-R^Y, C(R^Y)₂, CH, CD, CR^Y, C=CH₂, C=CD₂, C=C(R^Y)₂, N-fenilo, O, S, S(O) y SO₂.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es CH₂.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es CD₂.

- 10 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es CH-R^Y.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es C(R^Y)₂.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es CH.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es CD.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es CR^Y.

- 15 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es C=CH₂.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es O.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es N-alquilo C₁₋₄, en donde alquilo C₁₋₄ se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y *terc*-butilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es N-CH₃.

- 20 Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Z se selecciona del grupo que consiste en CH₂, CD₂, CH-R^Z, CD-R^Z, C(R^Z)₂, CH, CD, CR^Z, NH, N-alquilo C₁₋₄, N-fenilo, O, S, S(O) y SO₂.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es CH₂.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es CD₂.

- 25 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es CH-R^Z.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es C(R^Z)₂.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es NH.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es N-fenilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es O.

- 30 Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W, R^X, R^Y, R^Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₄-amino, (alquil C₁₋₄)₂-amino, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₆, C(O)NH₂, C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(O)-heterocíclico y C(O)NH-fenilo, y en donde cada R^W, R^X, R^Y, R^Z puede combinarse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

- 35 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W, R^X, R^Y, R^Z es independientemente halo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W, R^X, R^Y, R^Z es independientemente flúor.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es independientemente hidroxilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es independientemente alquilo C_{1-6} .

5 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es independientemente metilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es independientemente alcoxi C_{1-6} .

10 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es independientemente metoxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es independientemente CO_2H .

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es independientemente CO_2 -alquilo C_{1-6} .

15 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es independientemente $CO_2CH_2CH_3$.

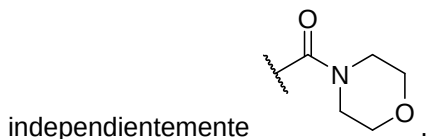
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es independientemente $C(O)NH_2$.

20 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es independientemente $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es independientemente $C(O)N(CH_3)_2$.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es independientemente $C(O)$ -heterociclilo.

25 Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es



Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es independientemente $C(O)NH$ -fenilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde cada R^W , R^X , R^Y , R^Z es



Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde n es 0.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde n es 1.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde n es 2.

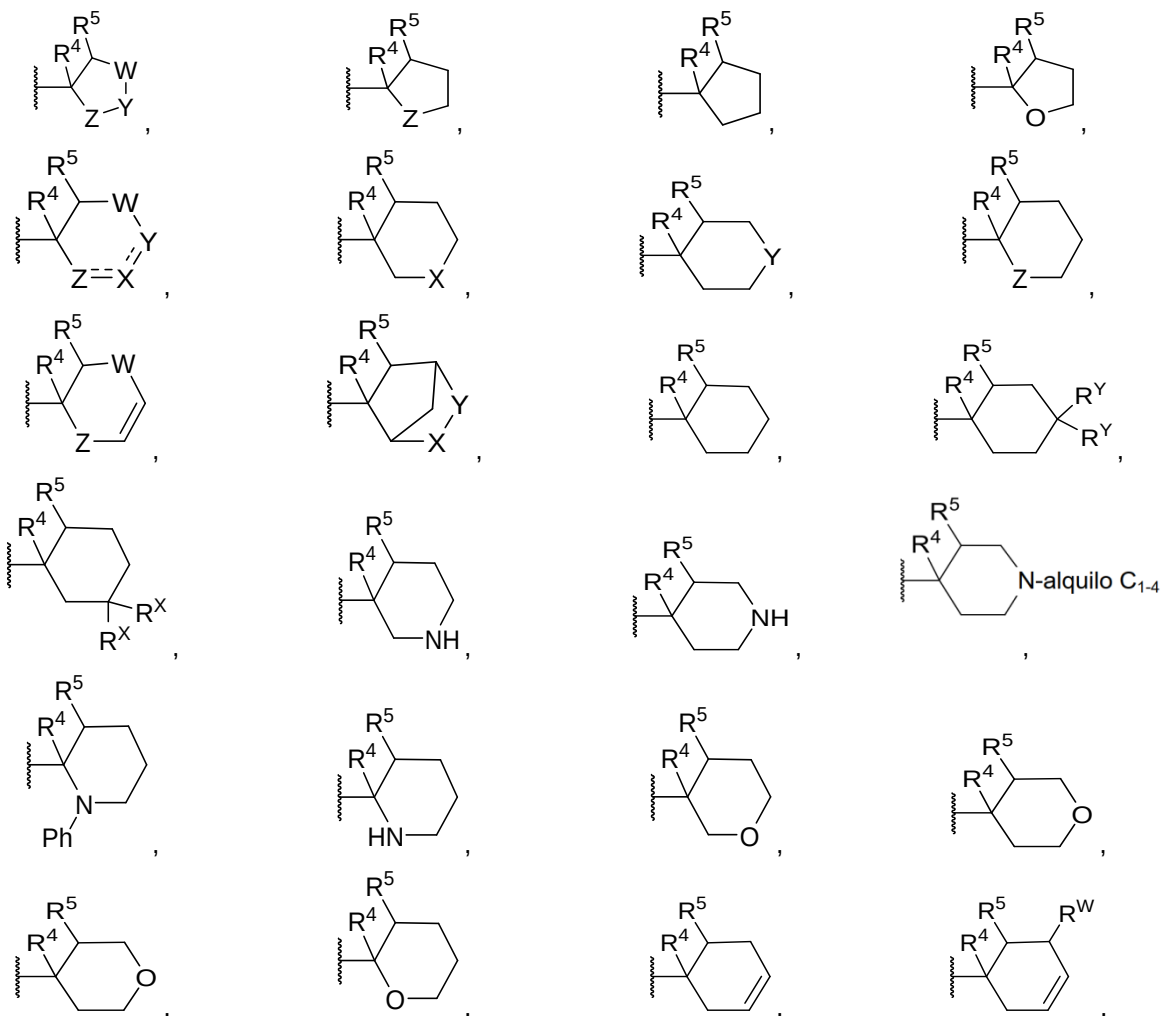
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde n es 3.

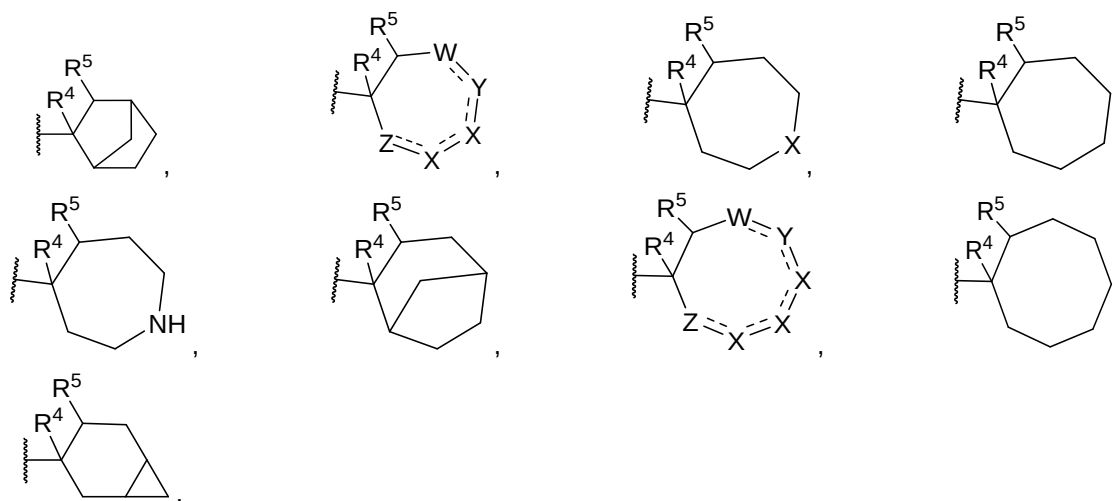
5 Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde  representa independientemente un enlace sencillo o un doble enlace según lo permita la valencia.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde  representa un enlace sencillo según lo permita la valencia.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde  representa un doble enlace según lo permita la valencia.

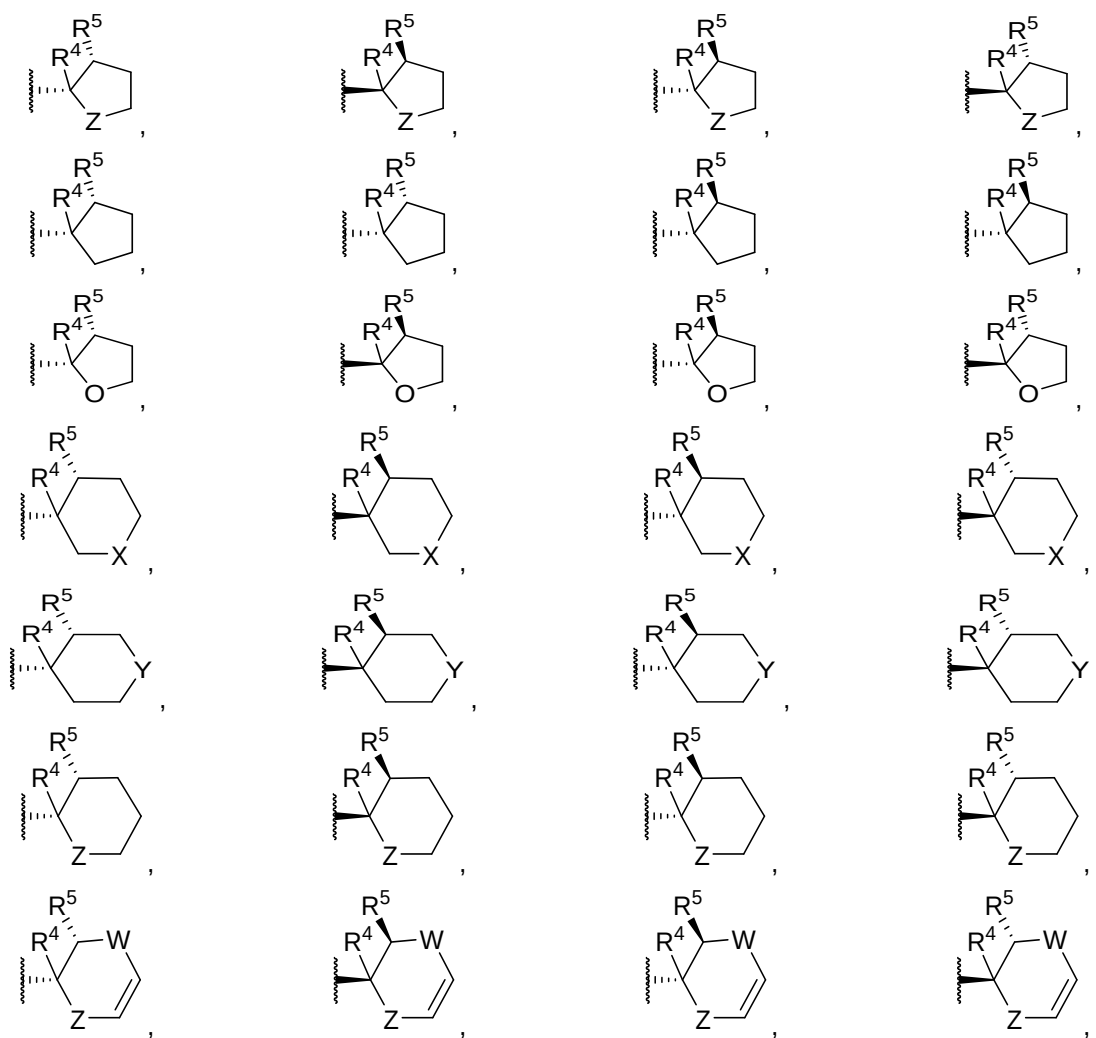
10 Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde el Anillo Q se selecciona del grupo que consiste en

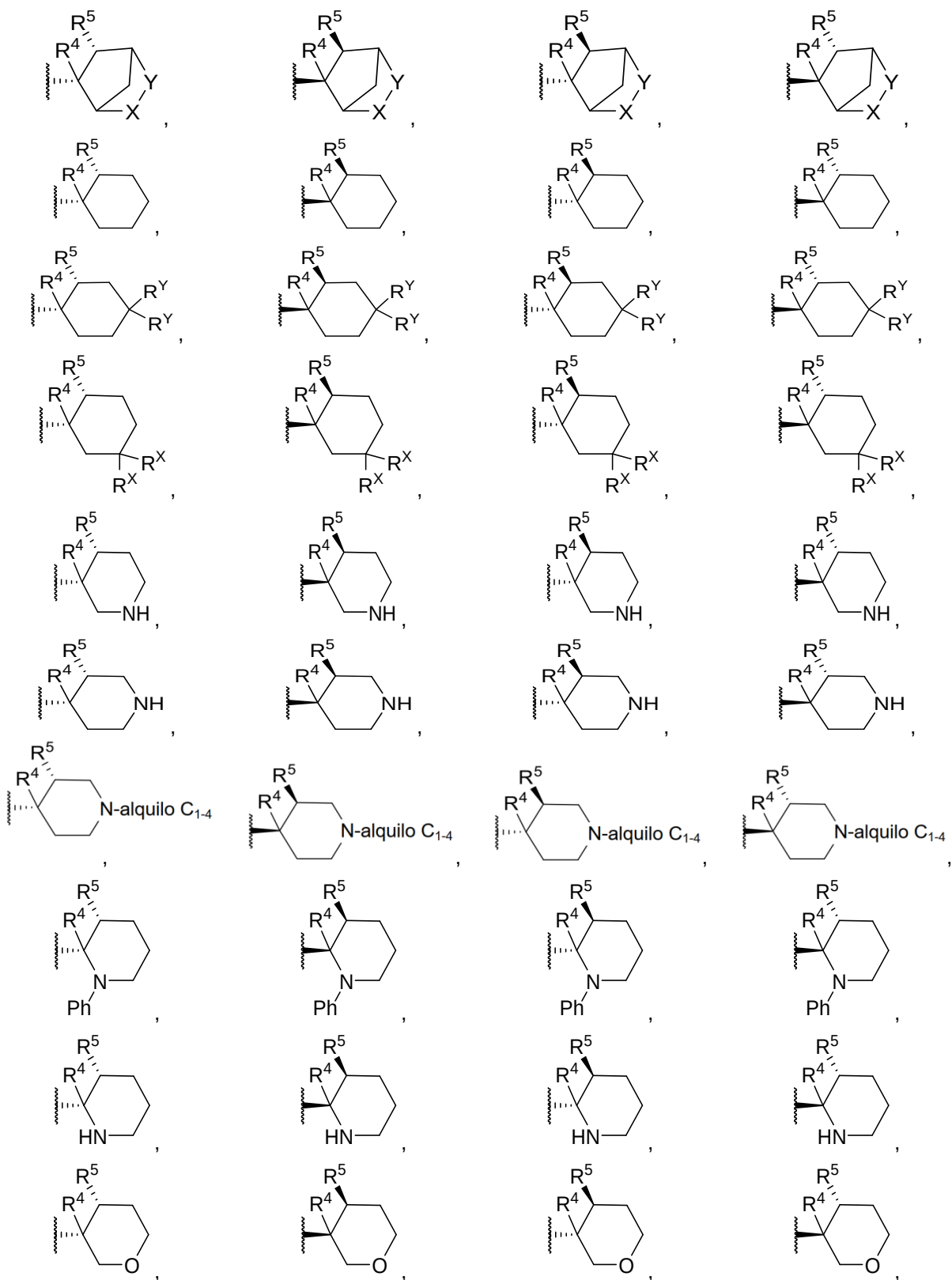


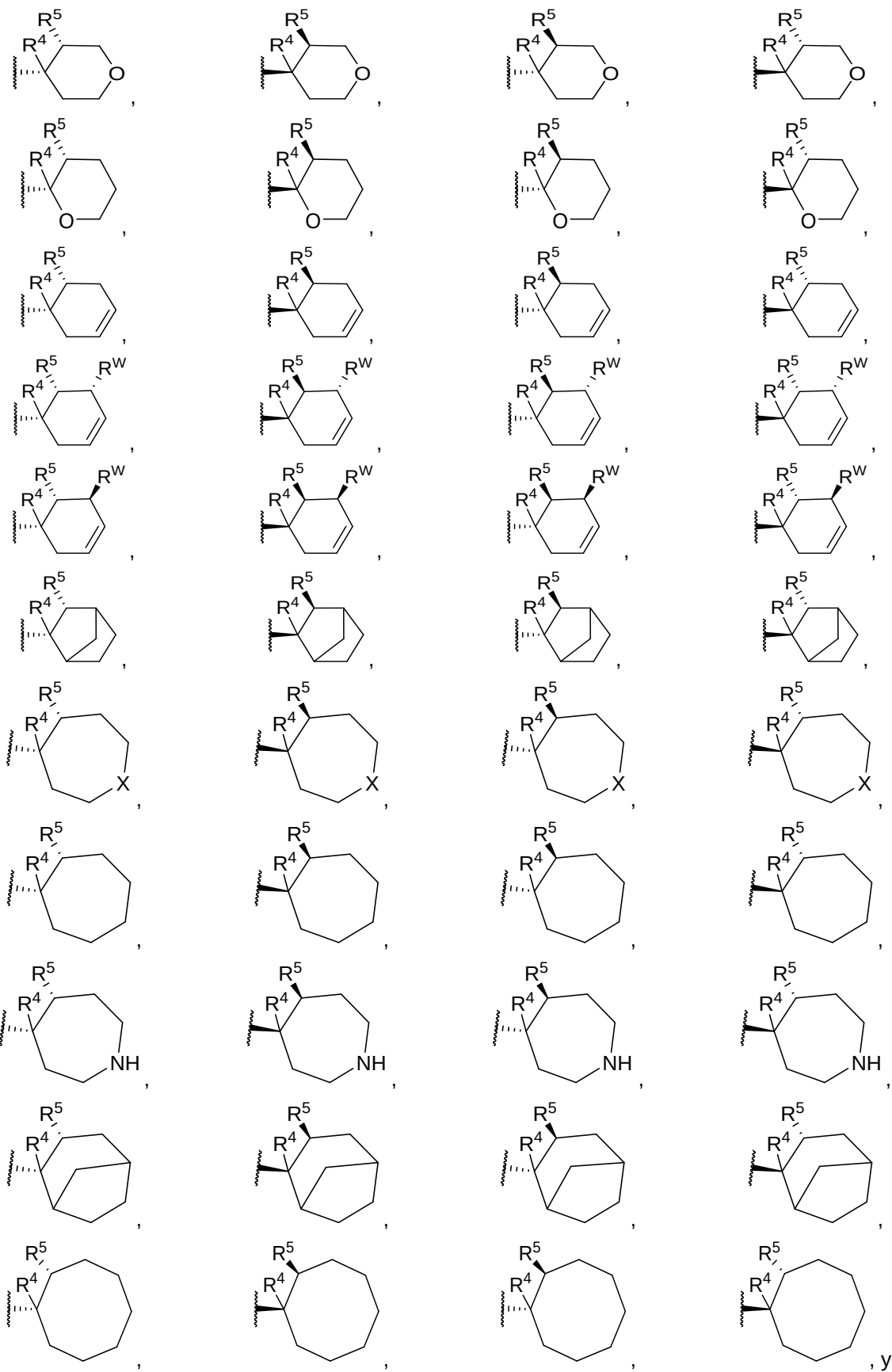


y cualquier estereoisómero de los mismos.

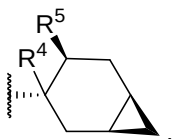
Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde el Anillo Q se selecciona del grupo que consiste en



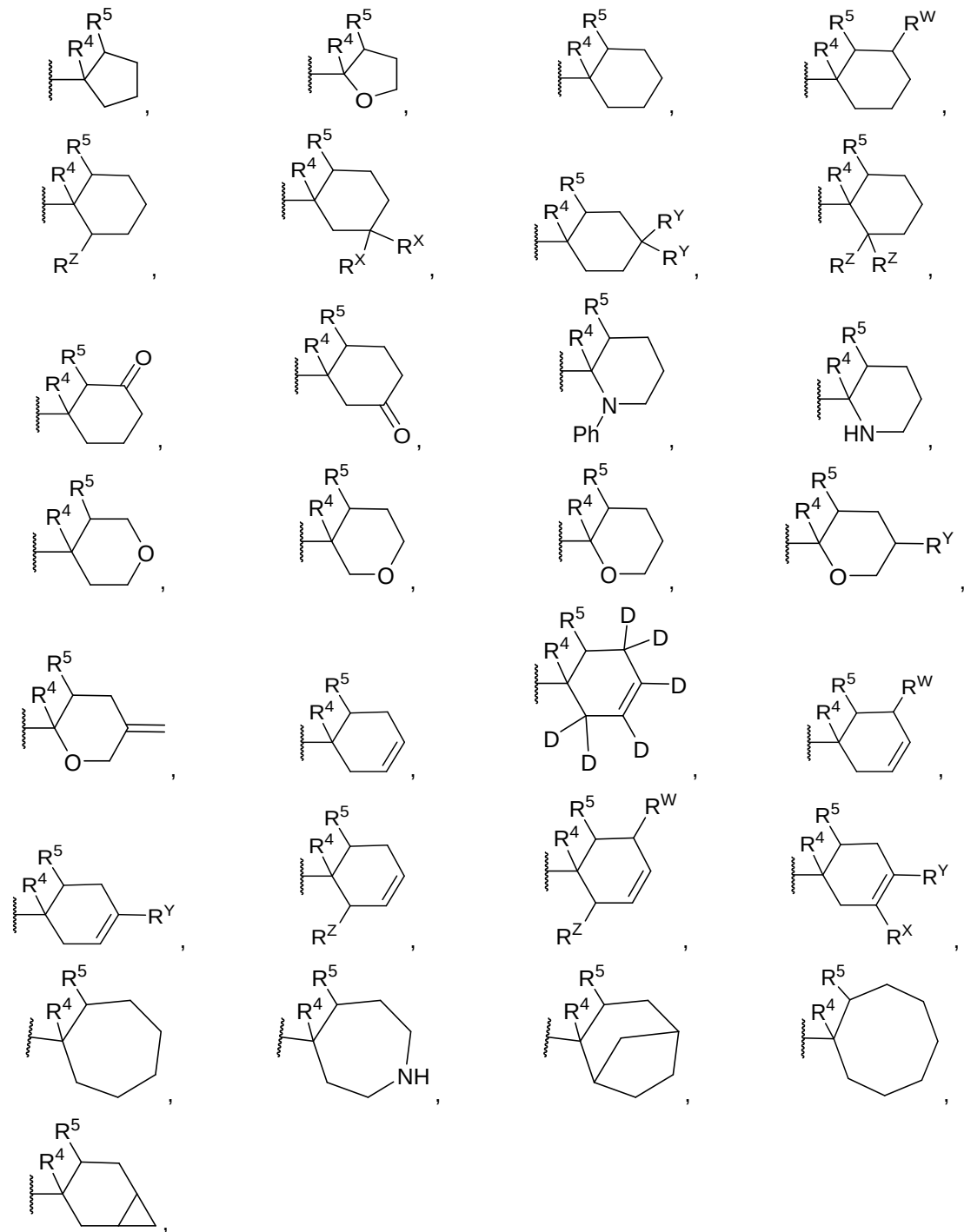




, y

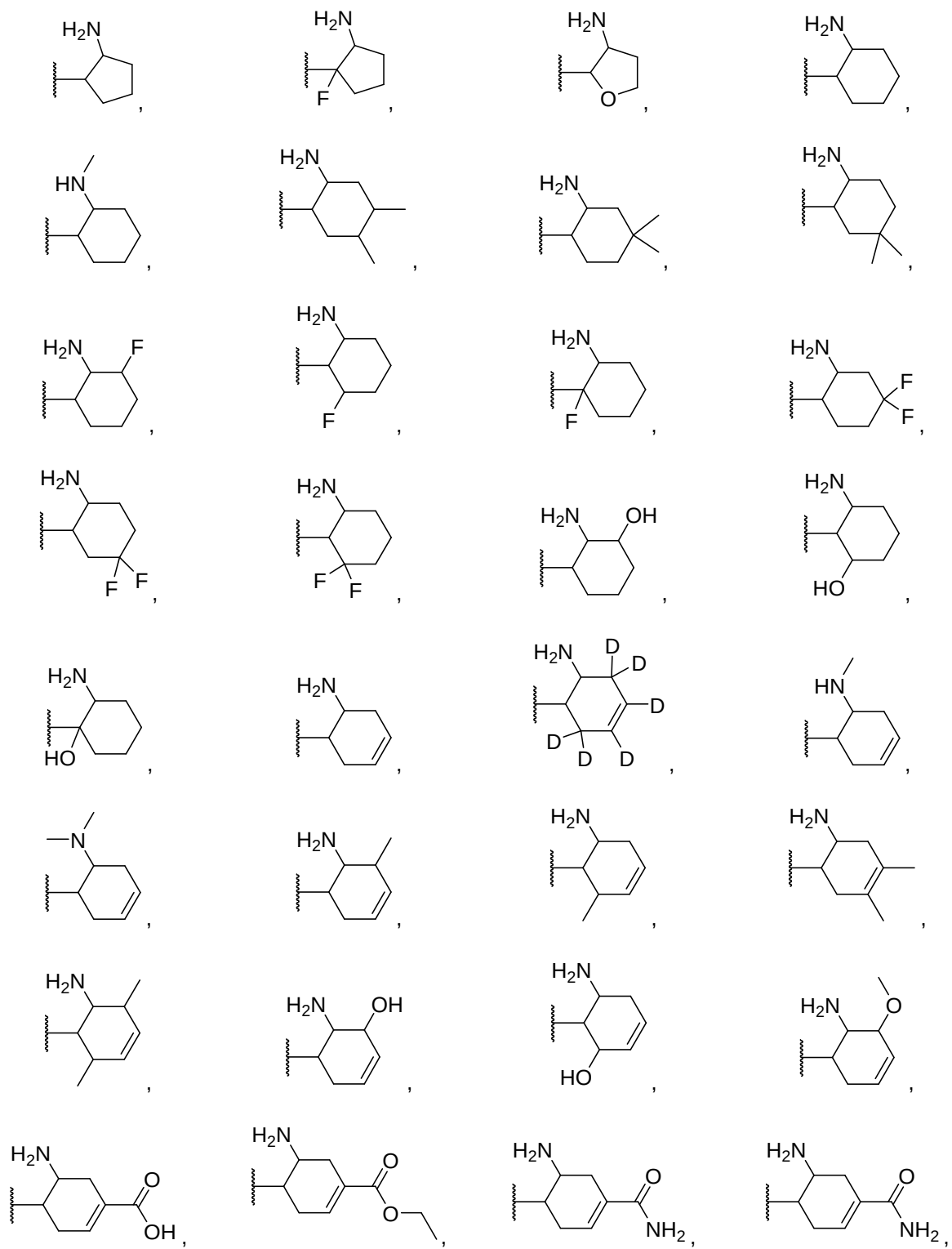


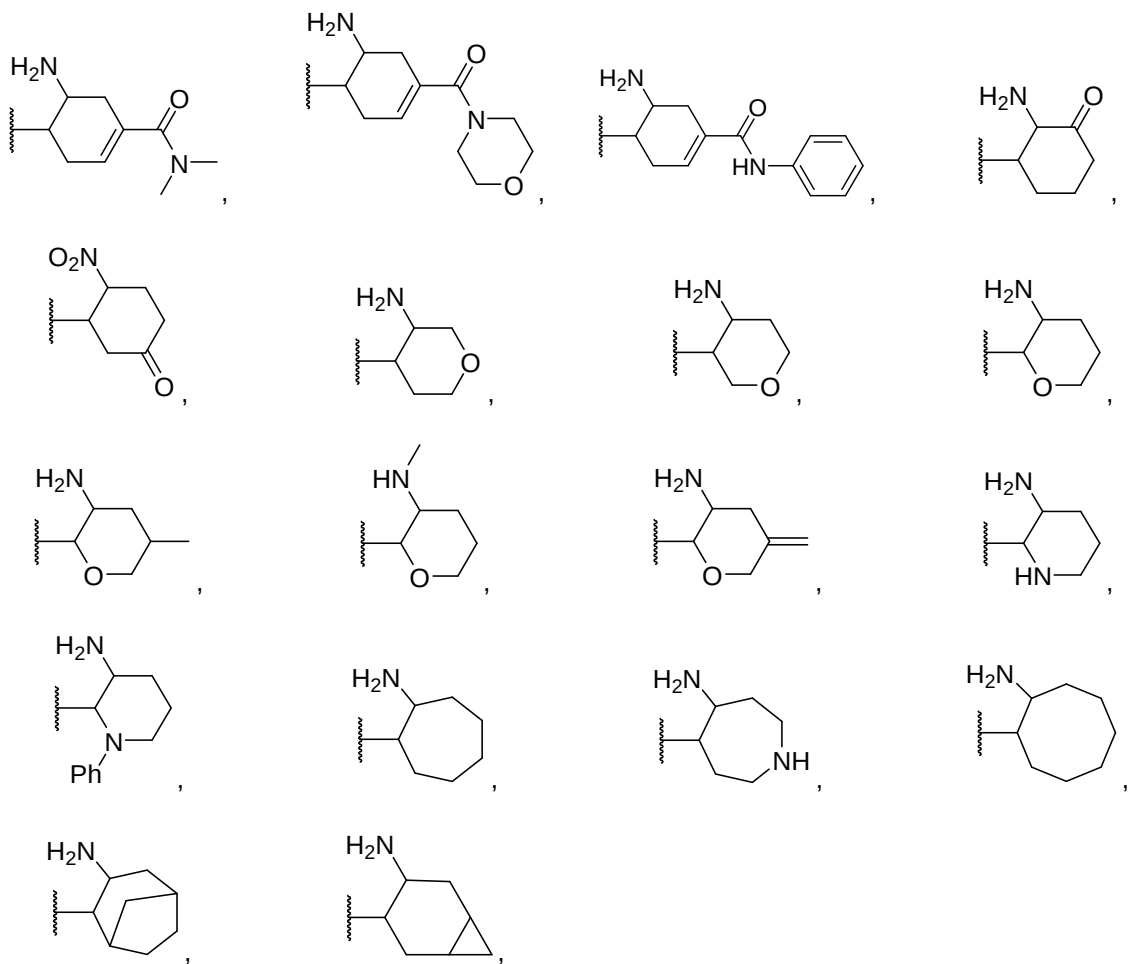
Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde el Anillo Q se selecciona del grupo que consiste en



y cualquier estereoisómero de los mismos.

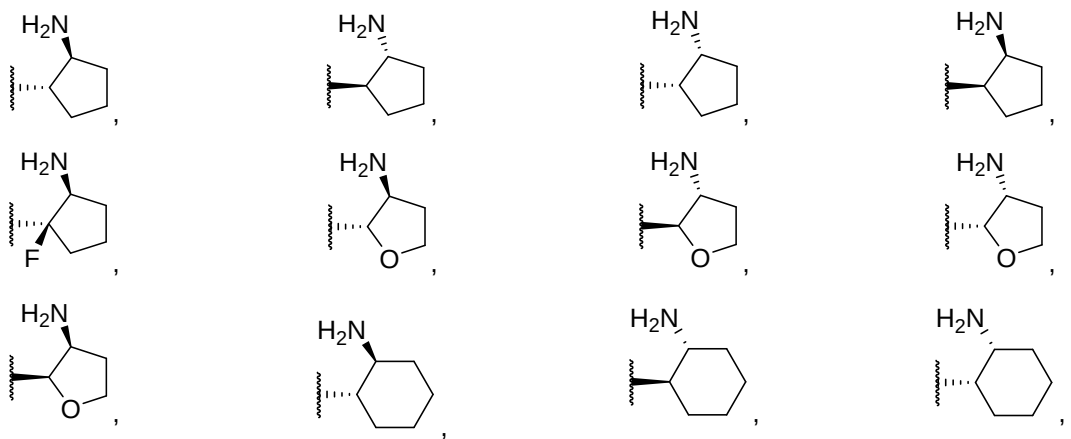
Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde el Anillo Q se selecciona del grupo que consiste en

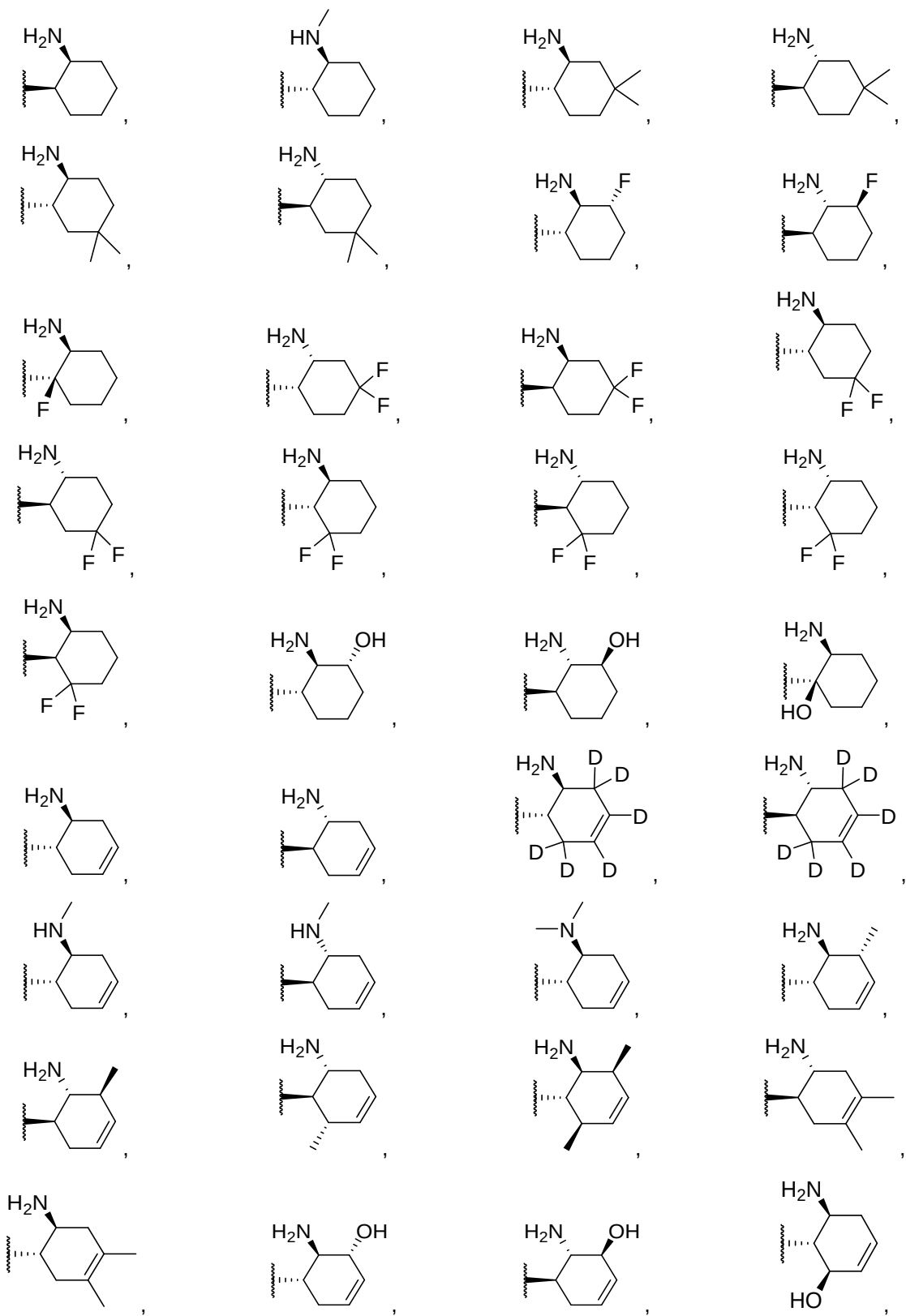


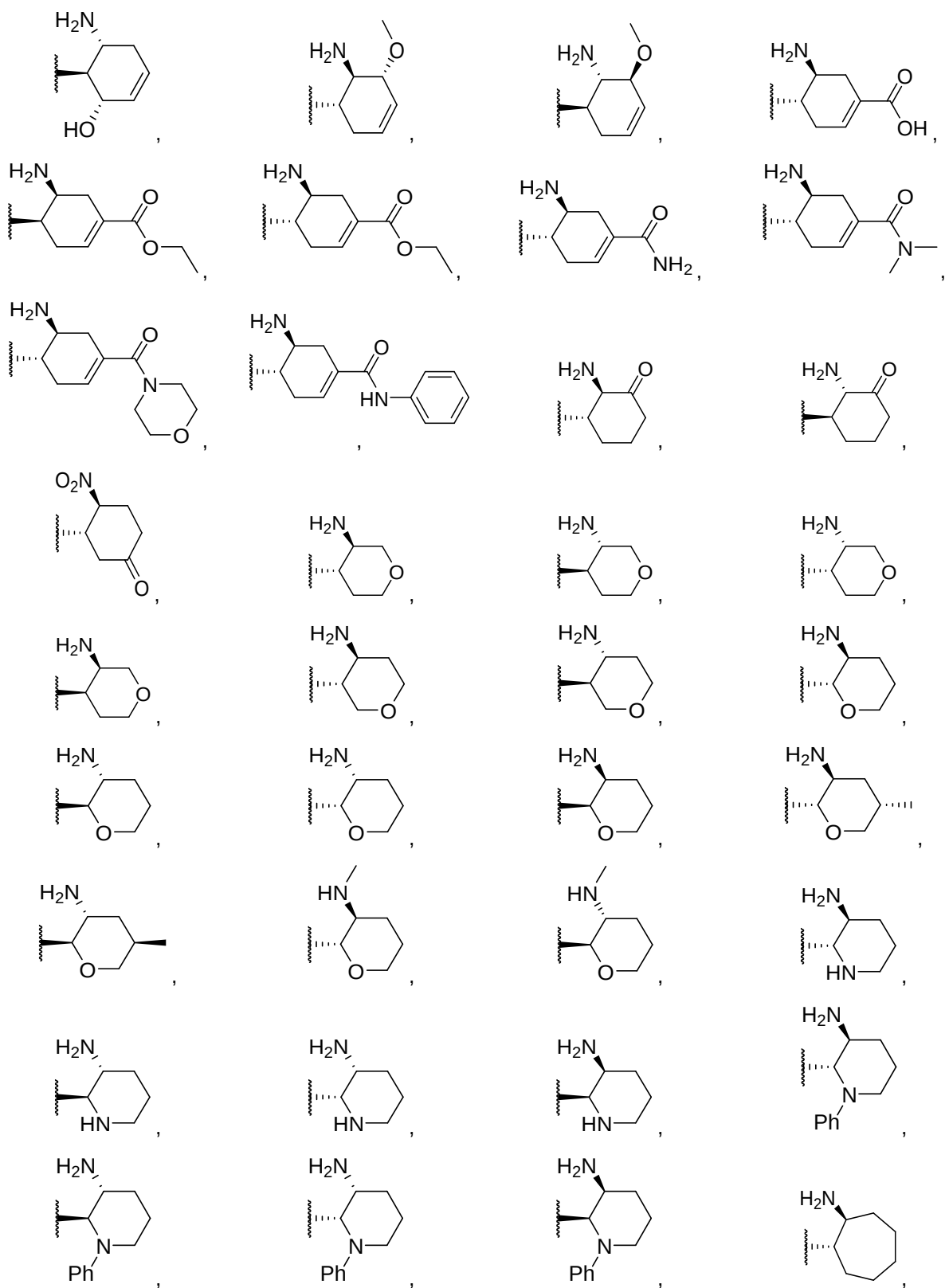


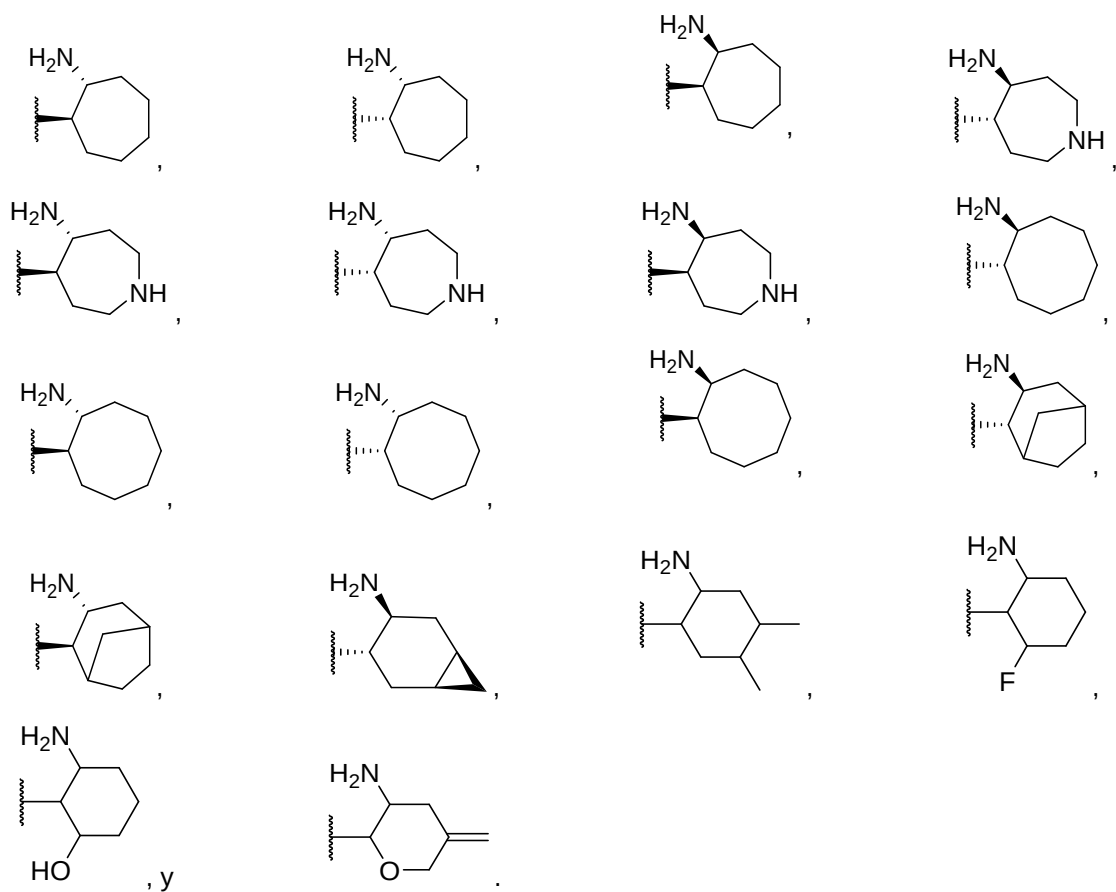
y cualquier estereoisómero de los mismos.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde el Anillo Q se selecciona del grupo que consiste en





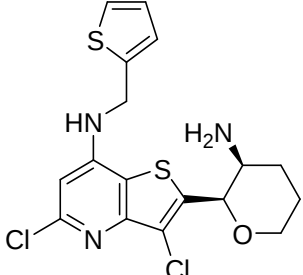
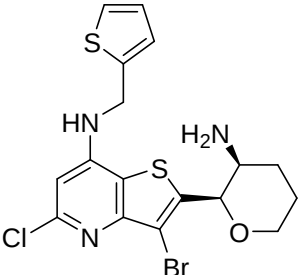
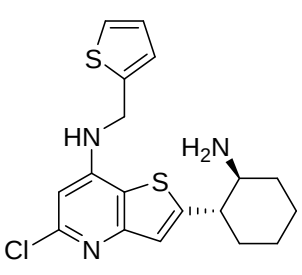
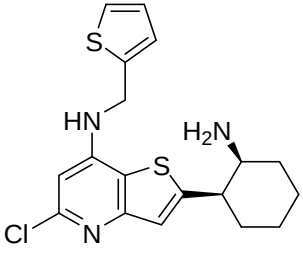
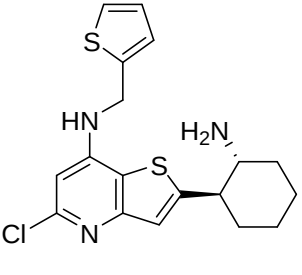
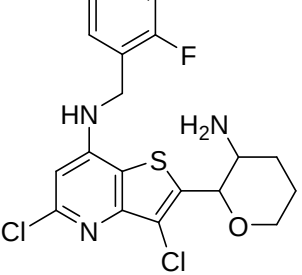
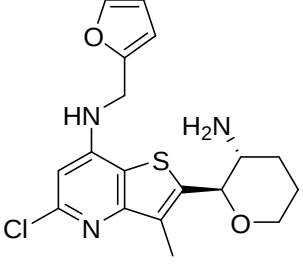
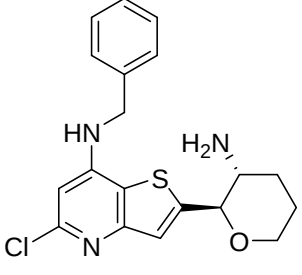
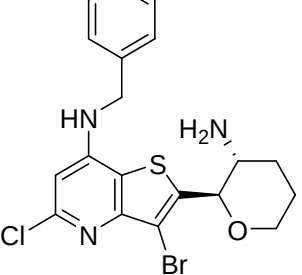
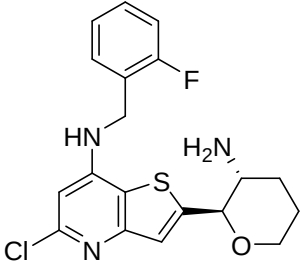
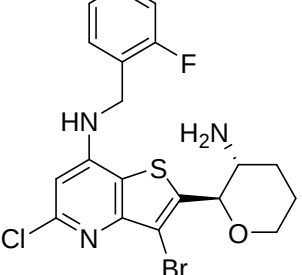
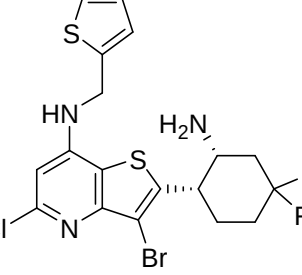


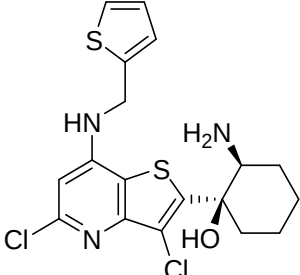
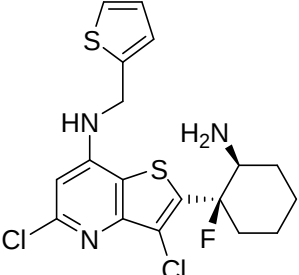
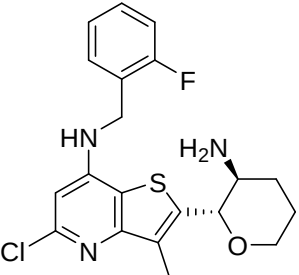
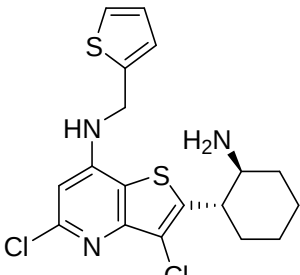
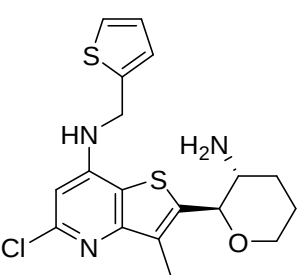
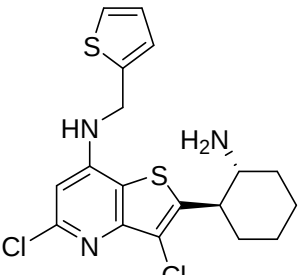
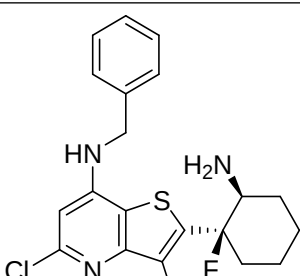
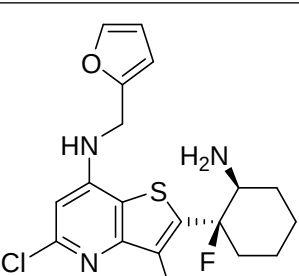
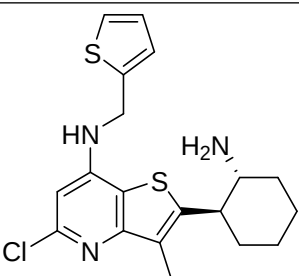
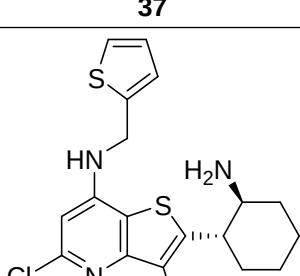
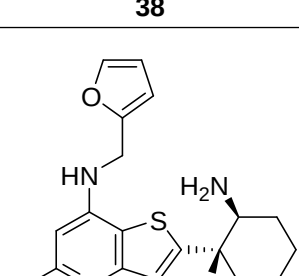
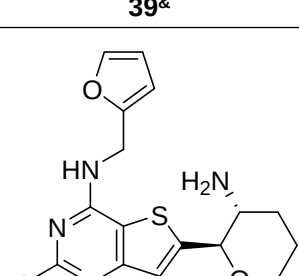
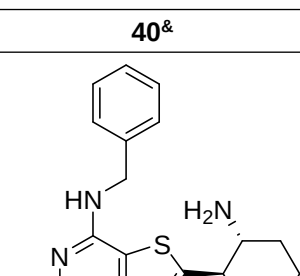
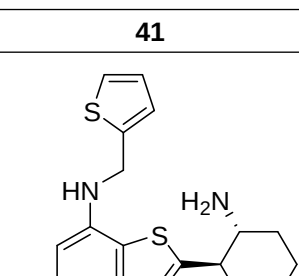
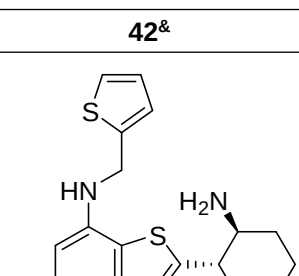


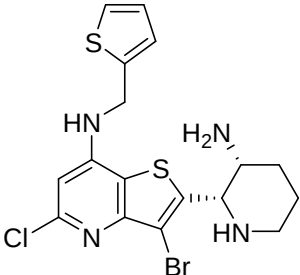
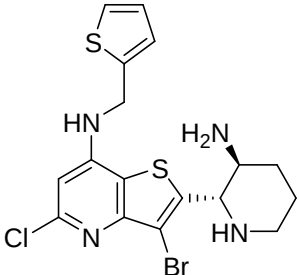
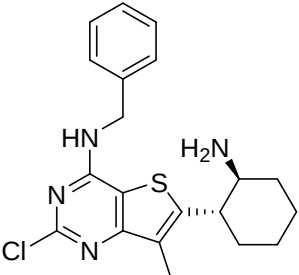
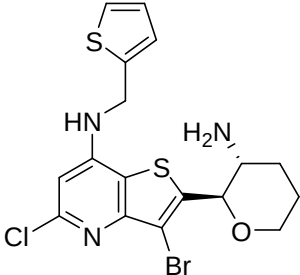
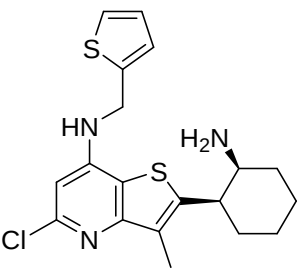
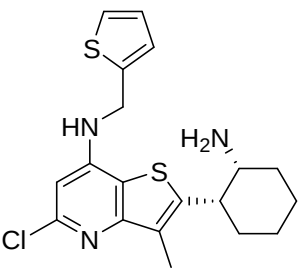
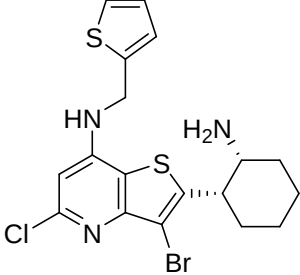
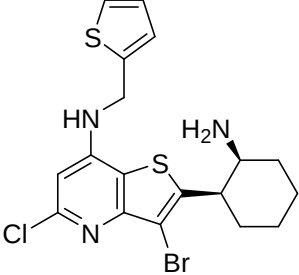
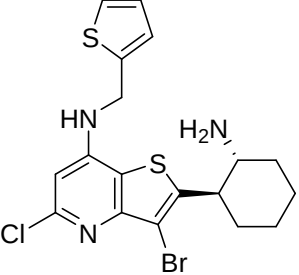
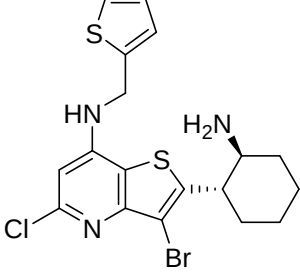
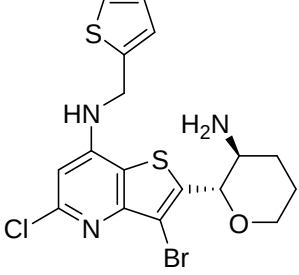
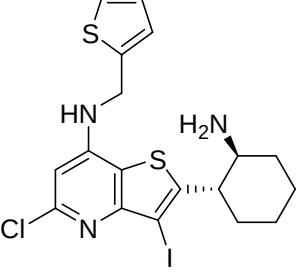
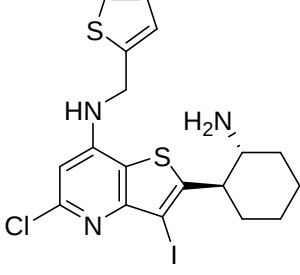
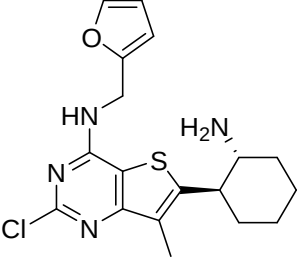
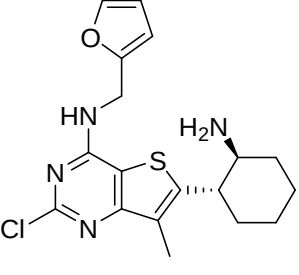
Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, seleccionado del grupo que consiste en los siguientes, en donde "##" indica el compuesto es una mezcla racémica de enantiómeros, y en donde "&" indica que el compuesto puede existir en forma del enantiómero opuesto:

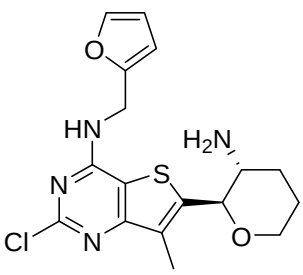
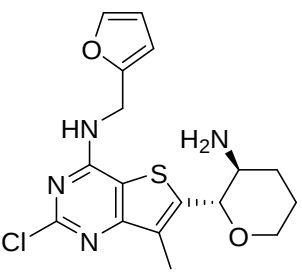
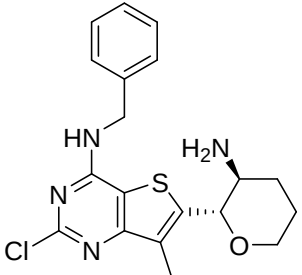
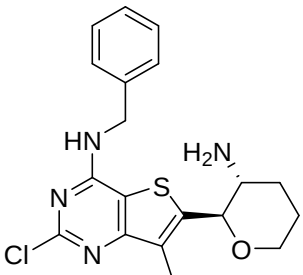
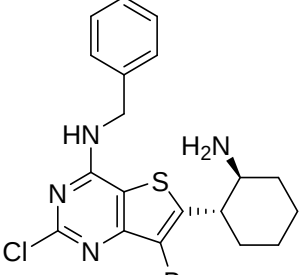
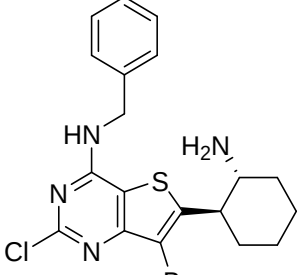
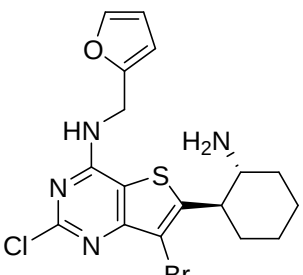
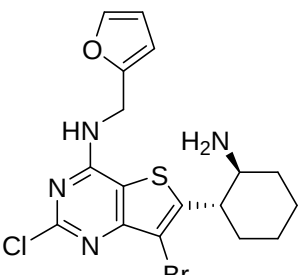
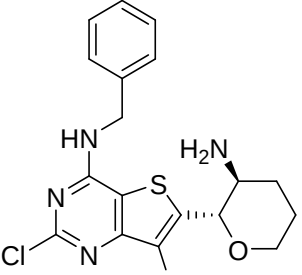
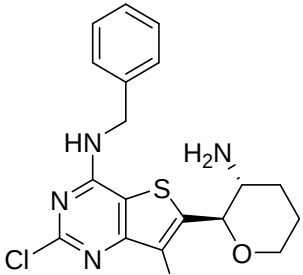
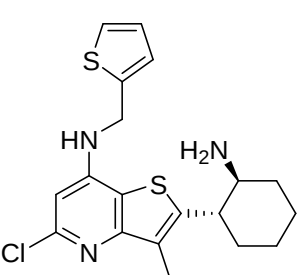
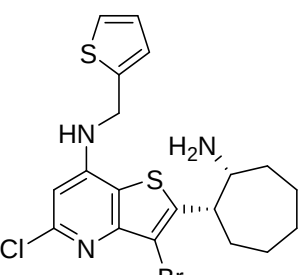
1	2	3

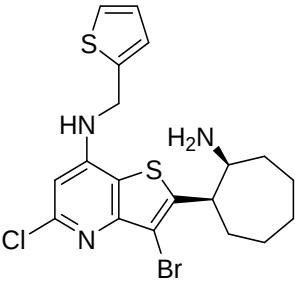
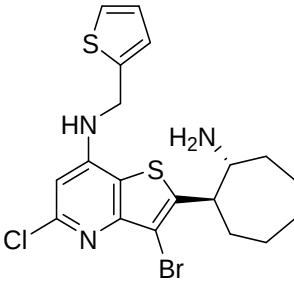
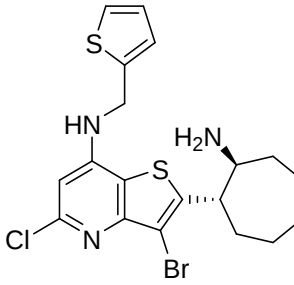
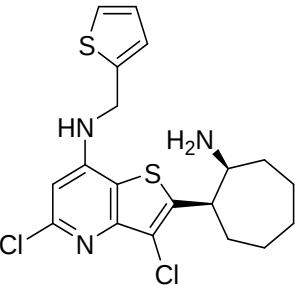
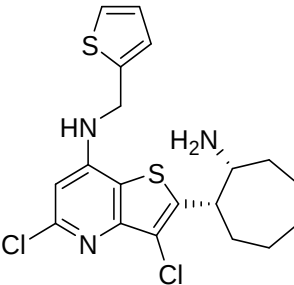
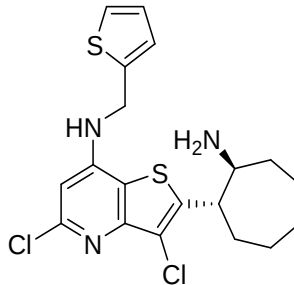
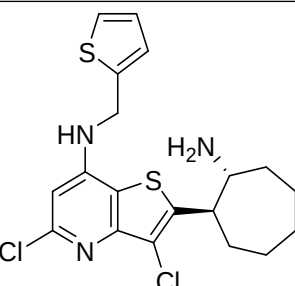
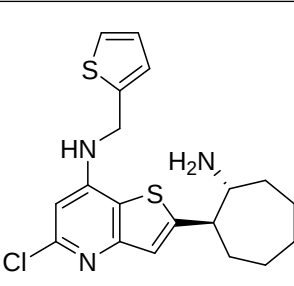
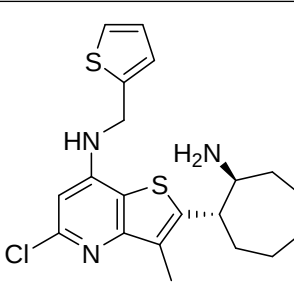
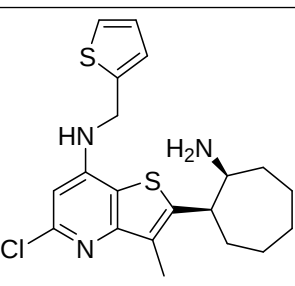
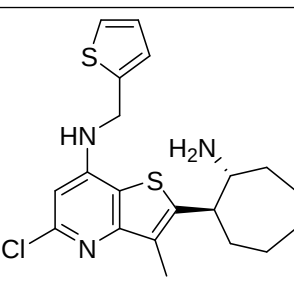
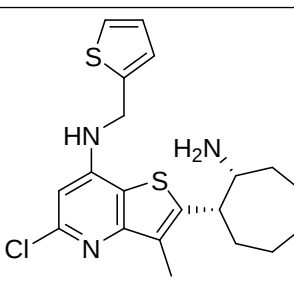
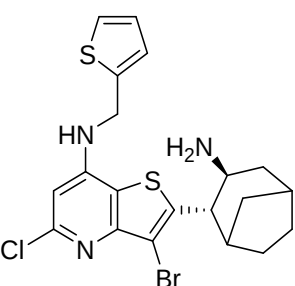
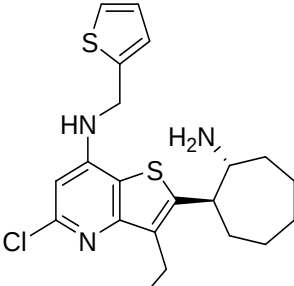
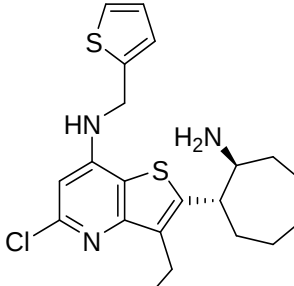
4	5	6
7	8	9
10	11	12
13	14	15
16	17	18

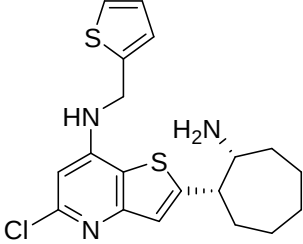
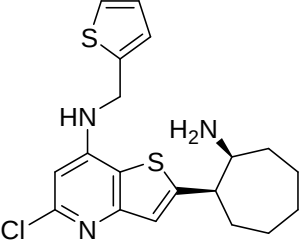
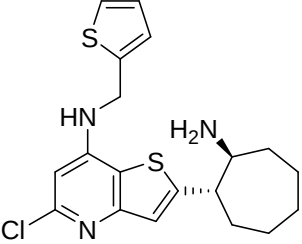
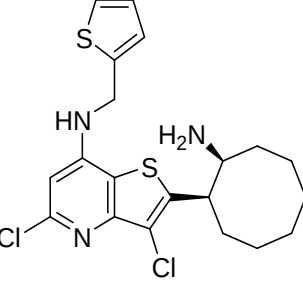
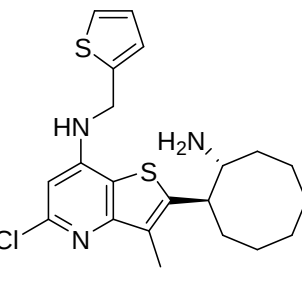
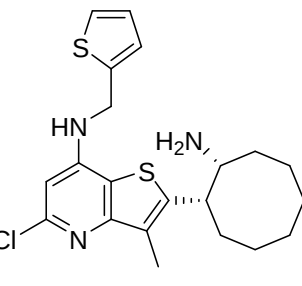
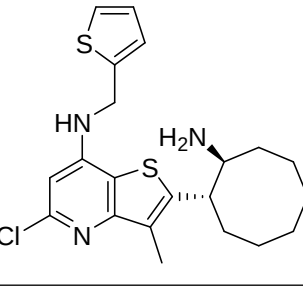
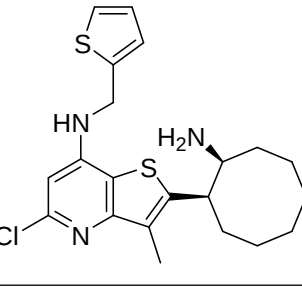
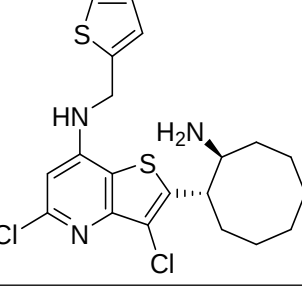
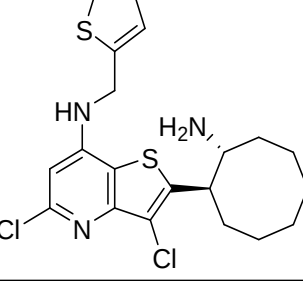
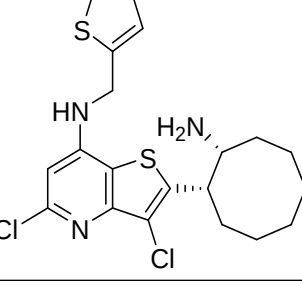
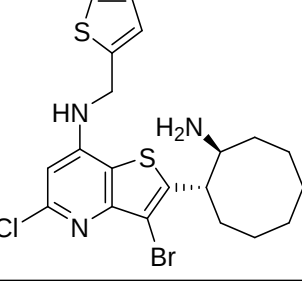
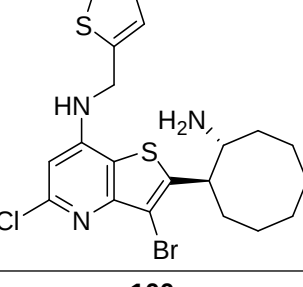
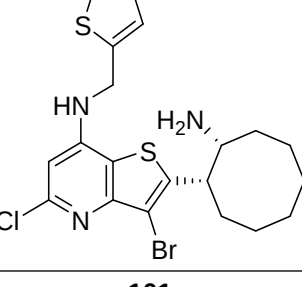
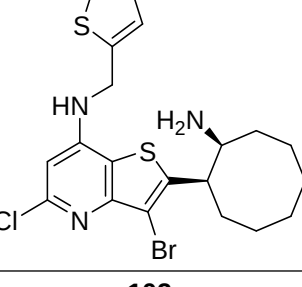
		
19	20[#]	21
		
22	23	24
		
25[#]	26[#]	27
		
28[#]	29[#]	30[#]

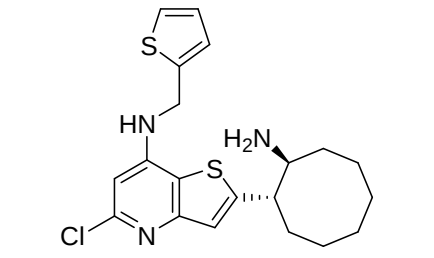
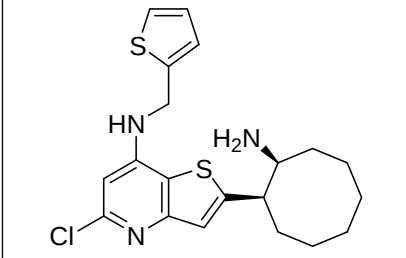
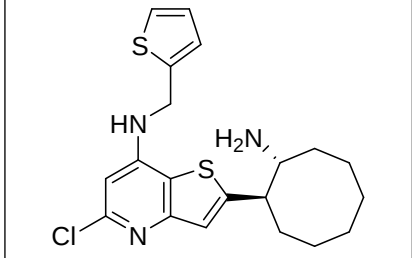
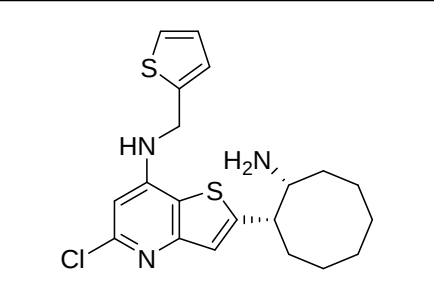
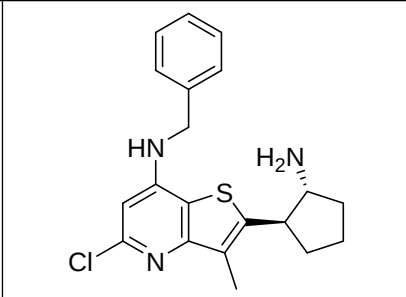
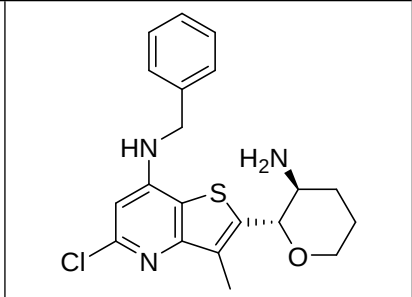
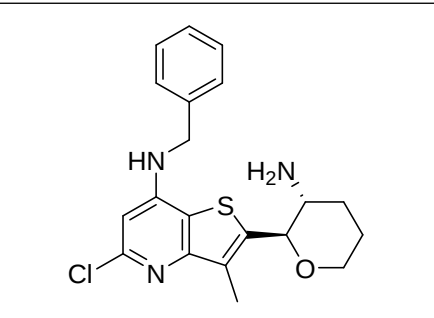
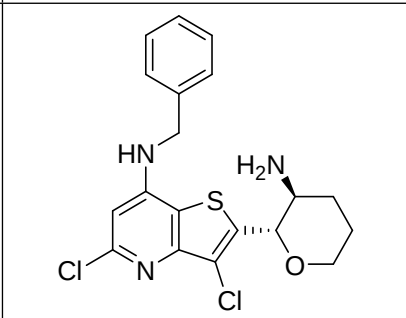
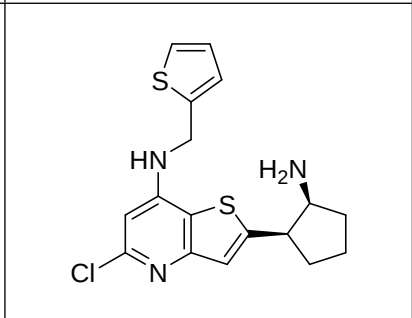
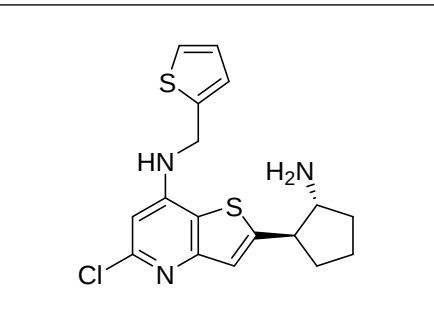
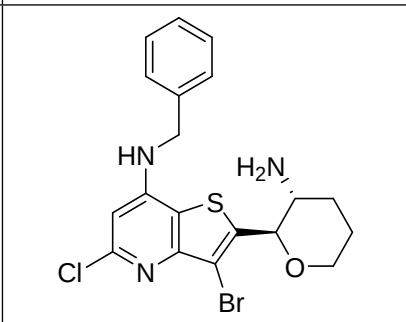
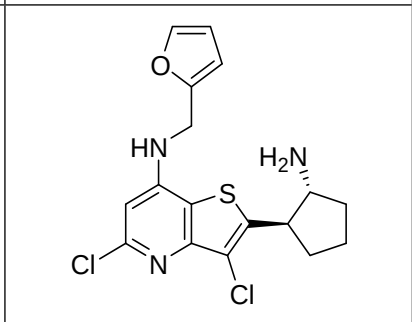
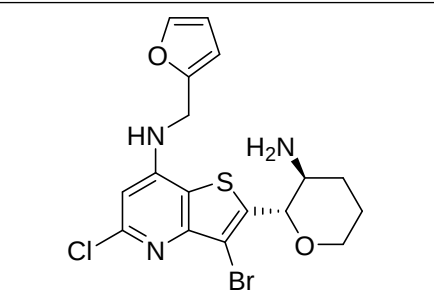
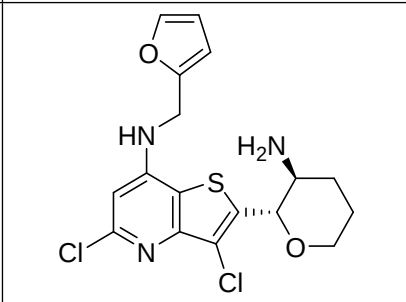
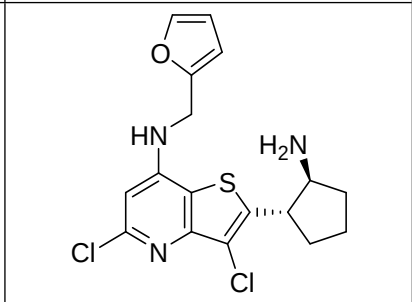
		
31	32	33
		
34^{&}	35^{&}	36^{&}
		
37	38	39^{&}
		
40^{&}	41	42^{&}
		

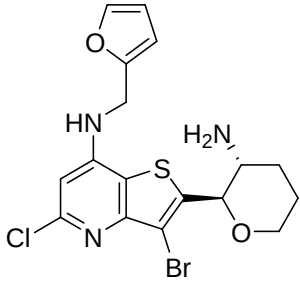
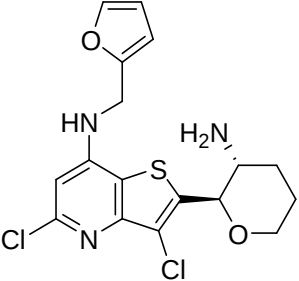
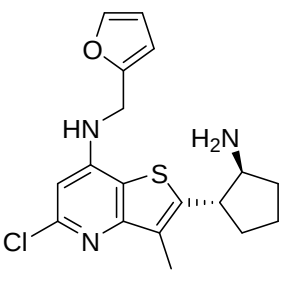
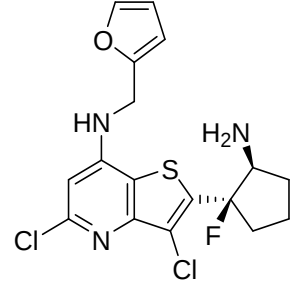
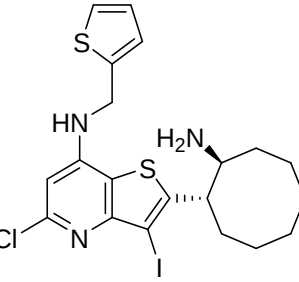
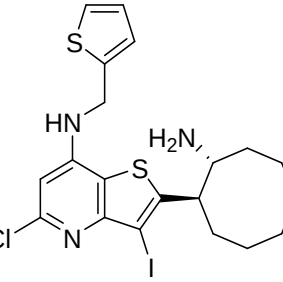
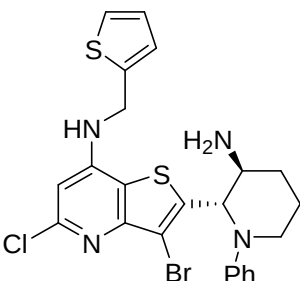
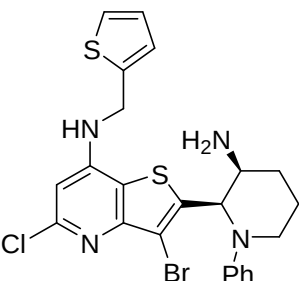
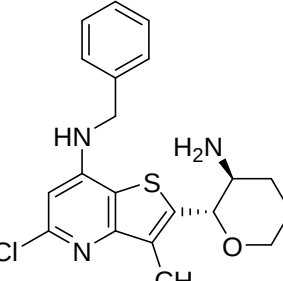
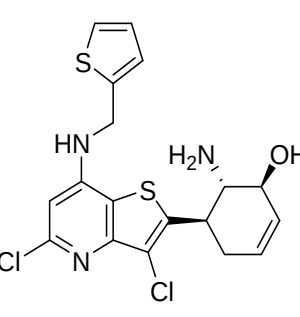
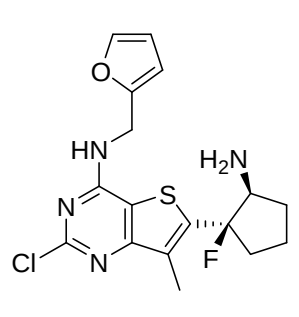
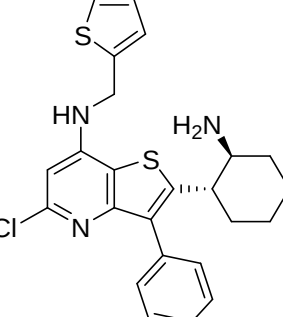
43 ^{&}	44 ^{&}	45 ^{&}
		
46 [#]	47 [#]	48 ^{&}
		
49	50	51
		
52	53	54
		
55	56	57
		

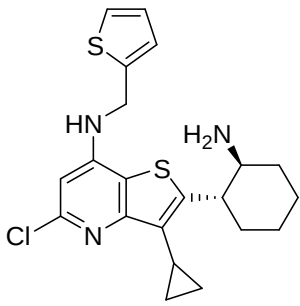
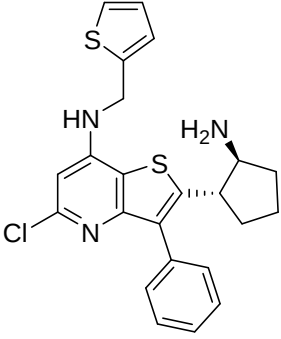
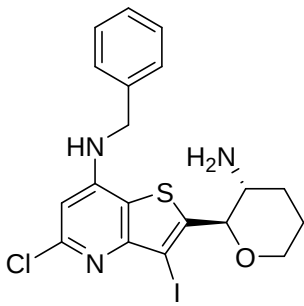
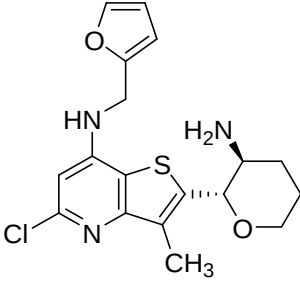
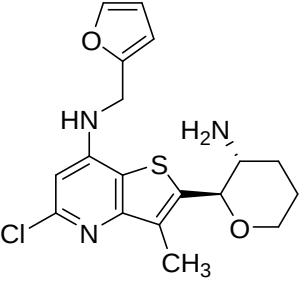
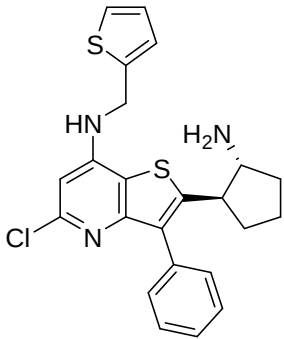
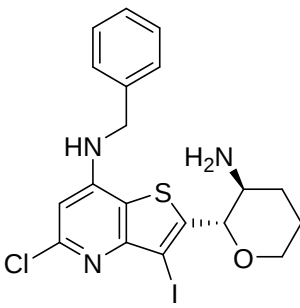
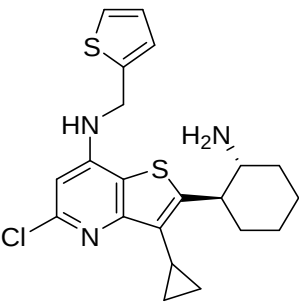
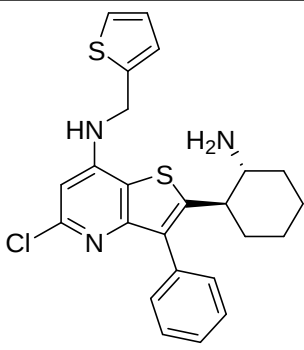
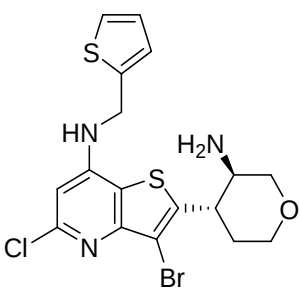
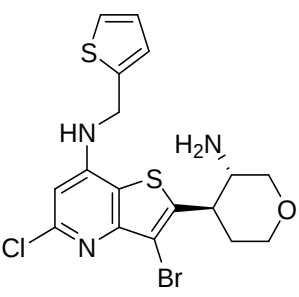
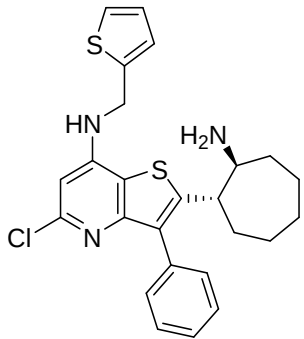
58	59	60
		
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72

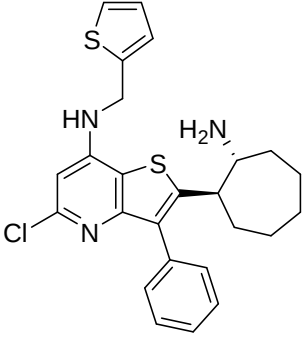
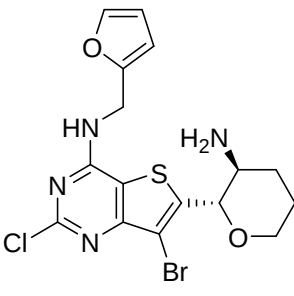
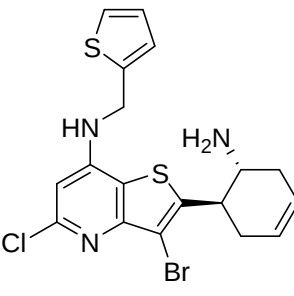
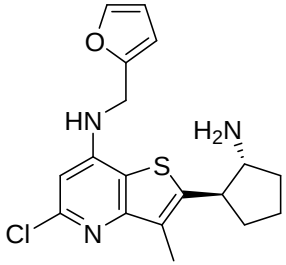
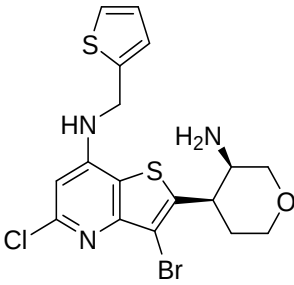
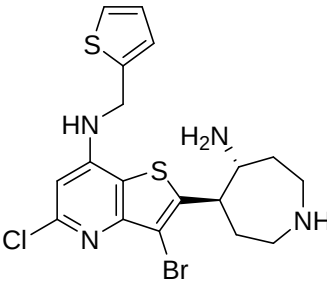
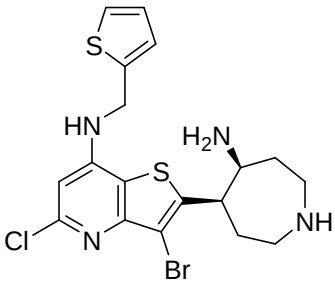
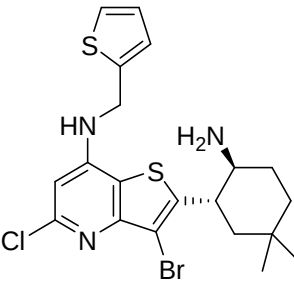
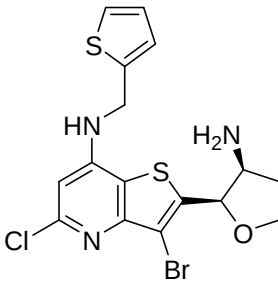
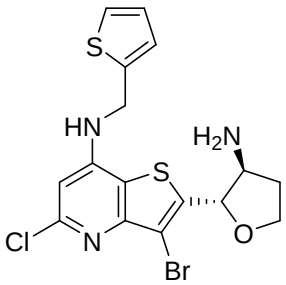
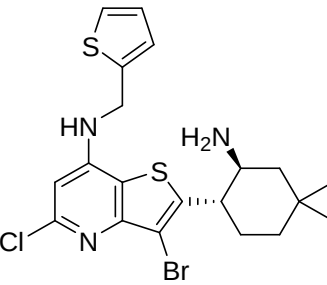
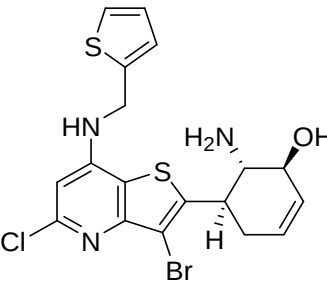
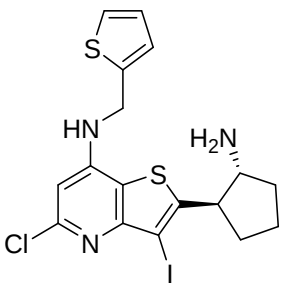
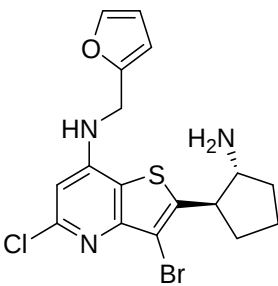
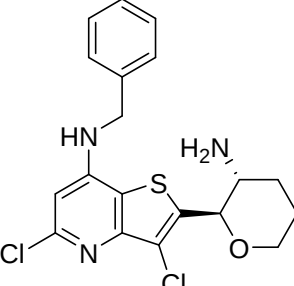
		
73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		
85[#]	86[#]	87[#]

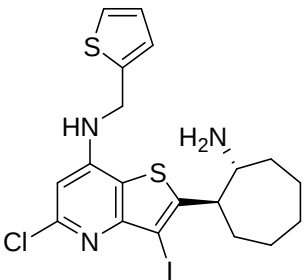
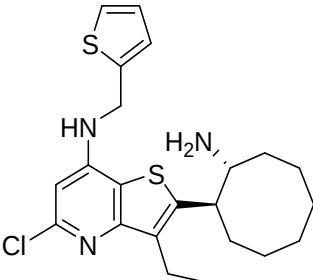
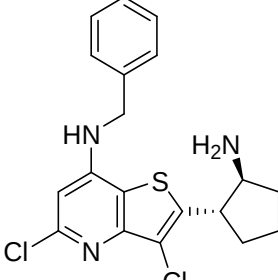
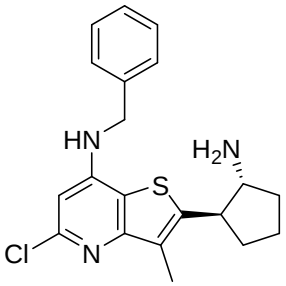
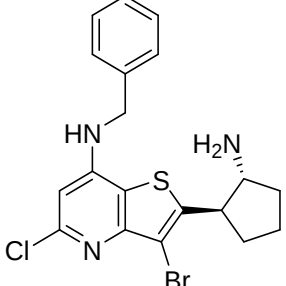
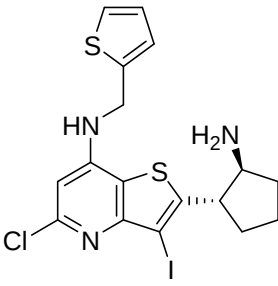
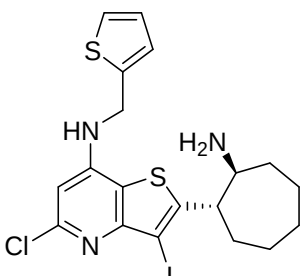
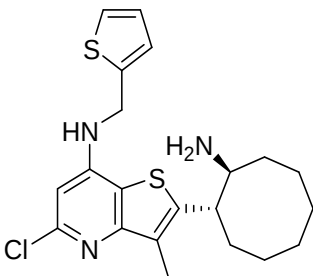
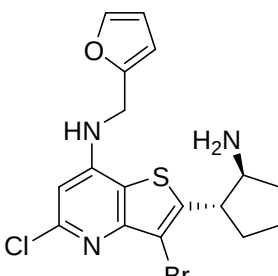
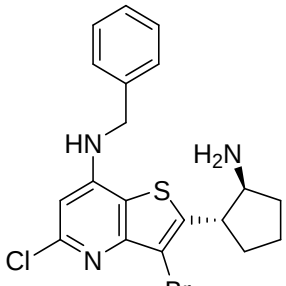
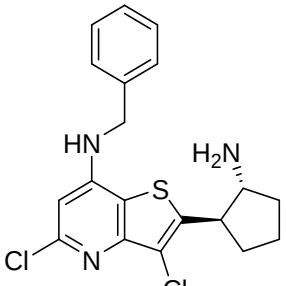
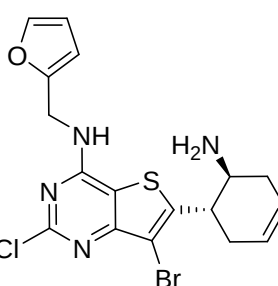
		
88	89	90
		
91	92	93
		
94	95	96
		
97	98	99
		
100	101	102

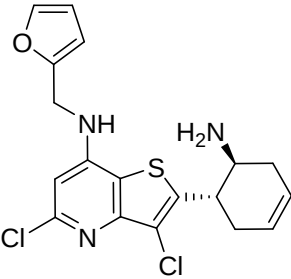
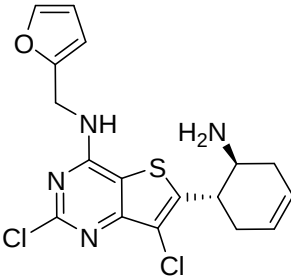
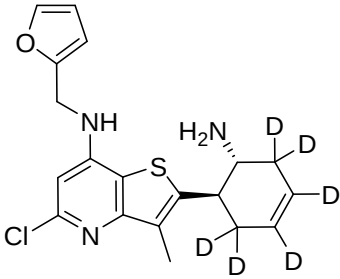
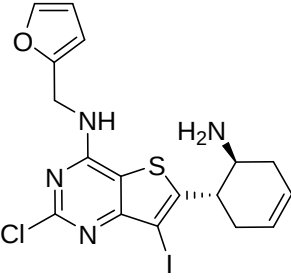
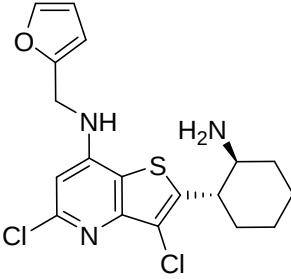
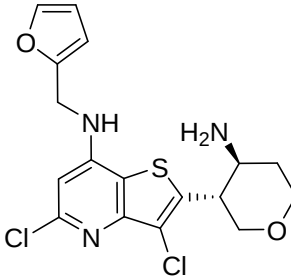
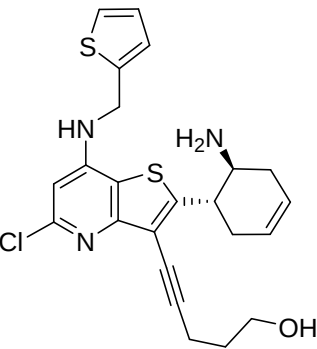
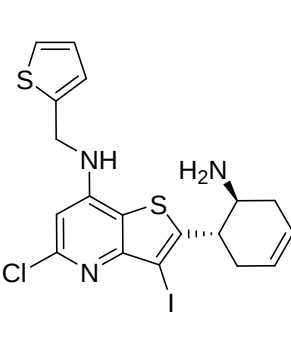
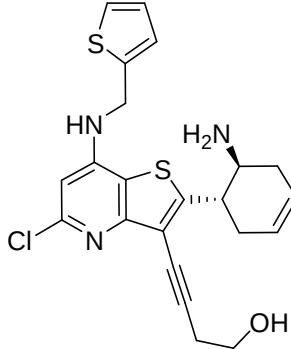
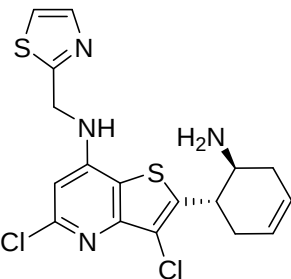
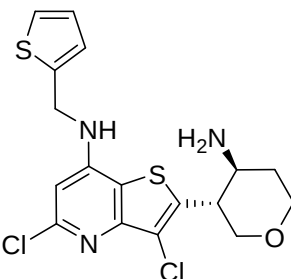
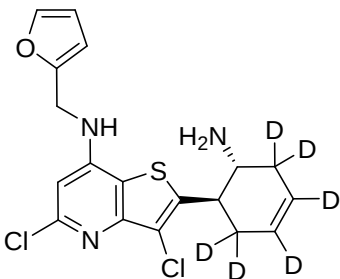
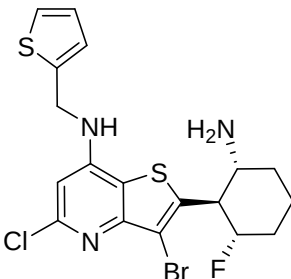
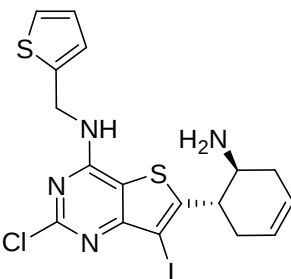
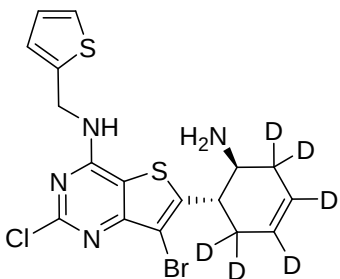
		
103	104	105
		
106	107	108
		
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117

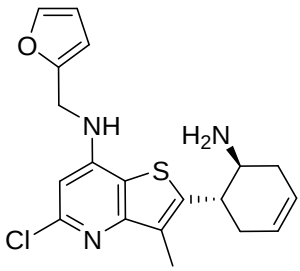
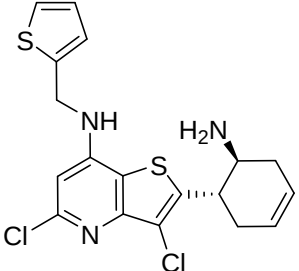
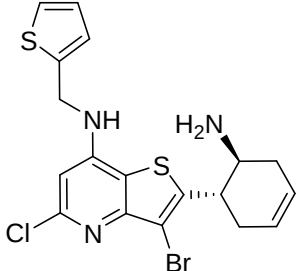
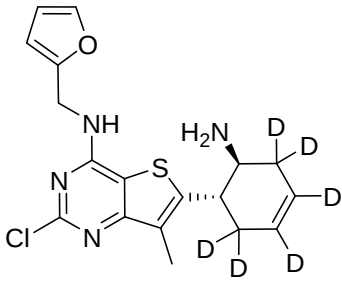
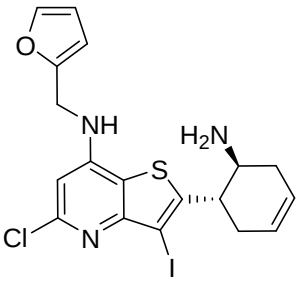
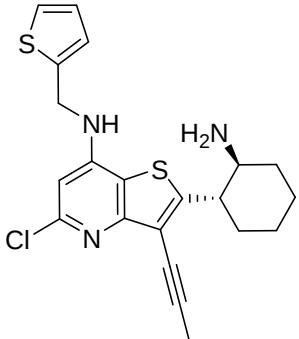
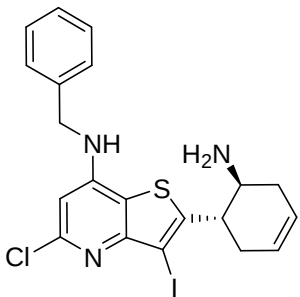
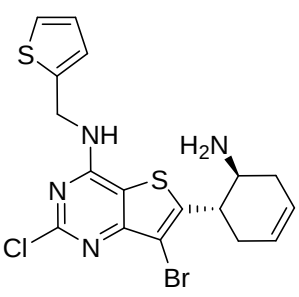
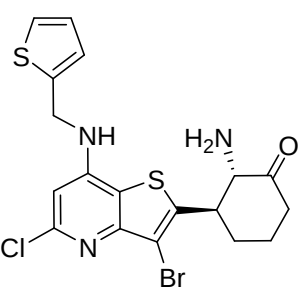
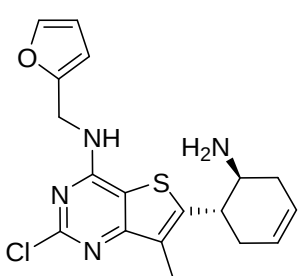
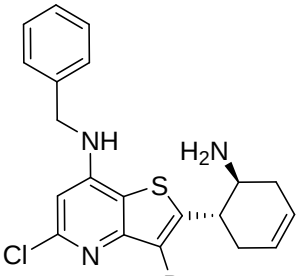
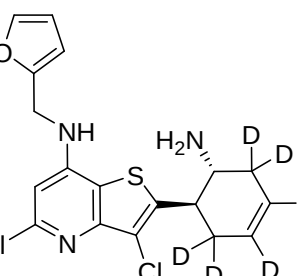
		
118	119	120
		
121	122	123
		
124[#]	125[#]	126
		
127[#]	128	129

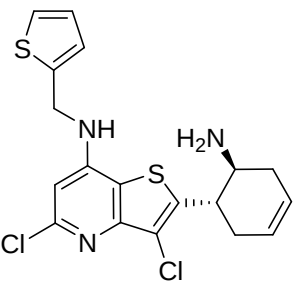
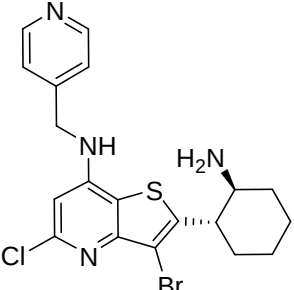
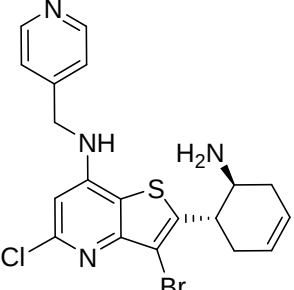
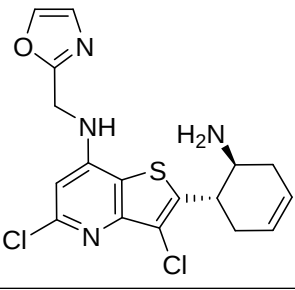
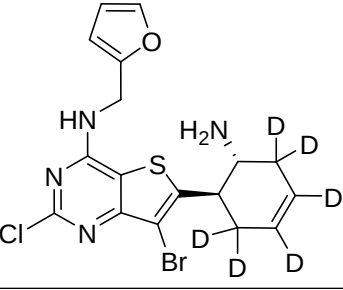
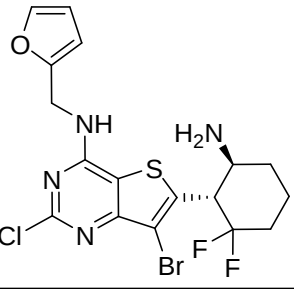
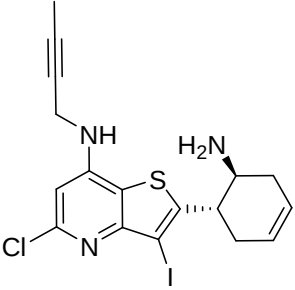
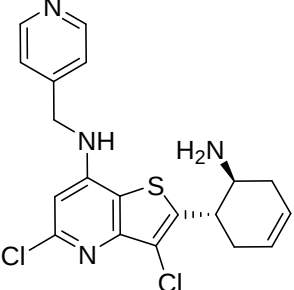
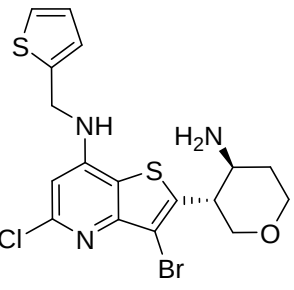
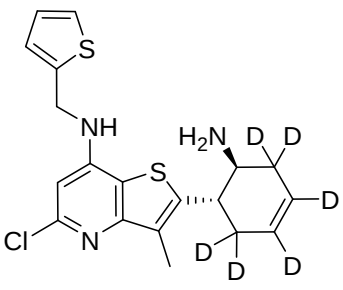
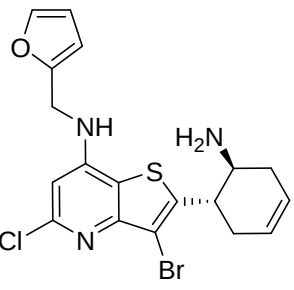
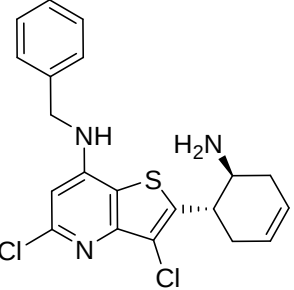
		
130	131	132
		
133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141

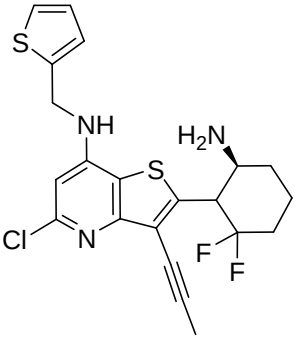
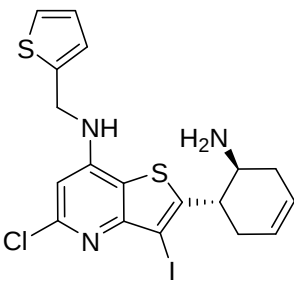
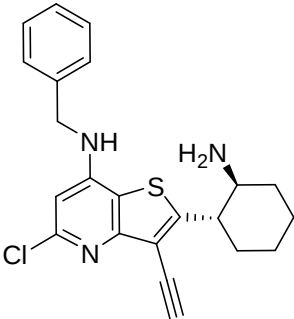
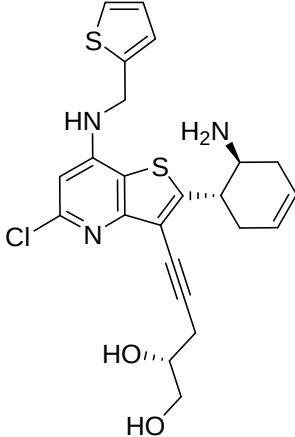
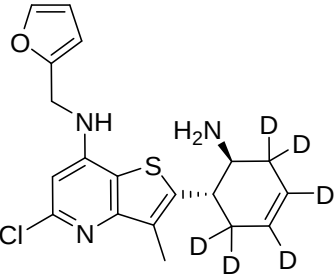
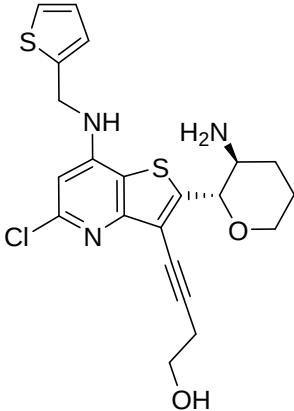
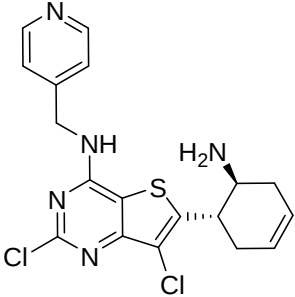
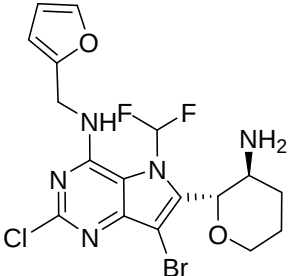
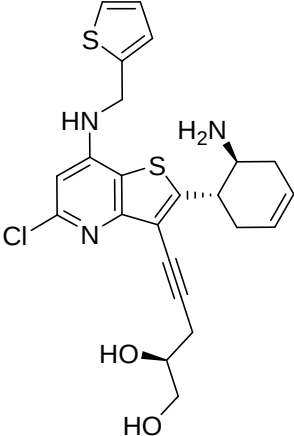
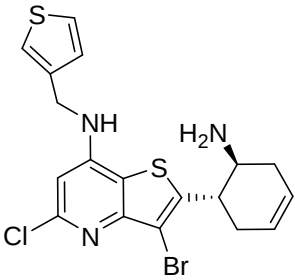
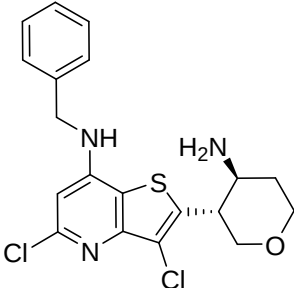
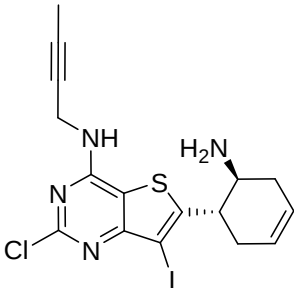
		
142	143	144[#]
		
145	146[#]	147[#]
		
148[#]	149[#]	150[#]
		
151[#]	152[#]	153[#]
		

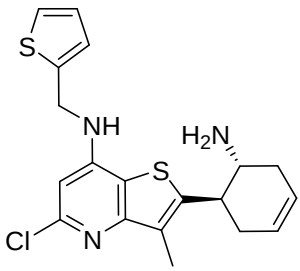
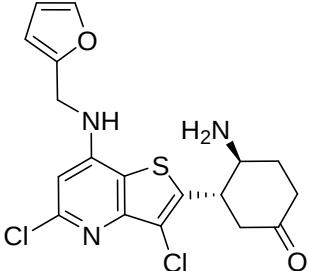
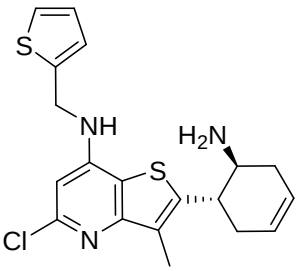
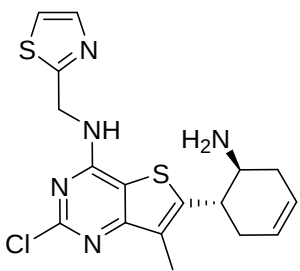
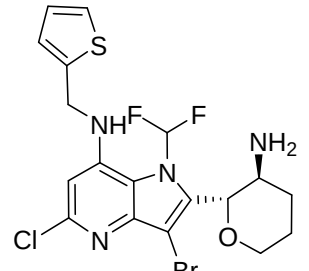
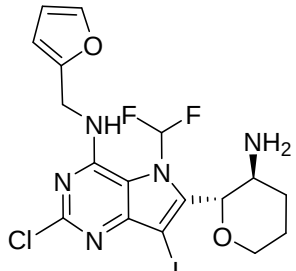
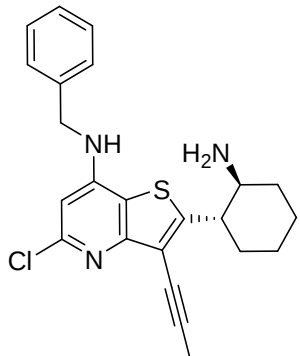
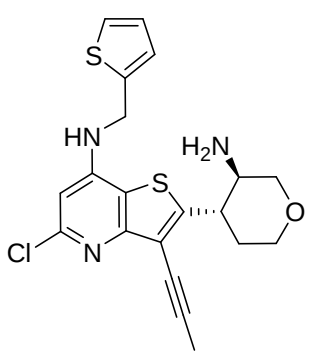
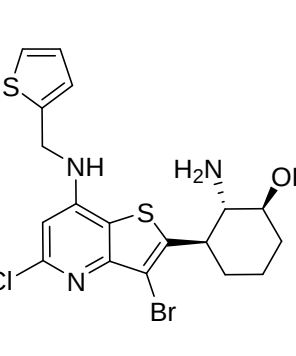
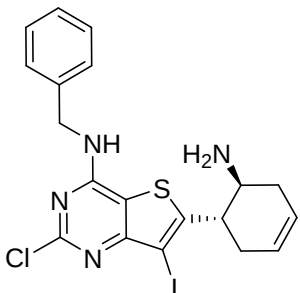
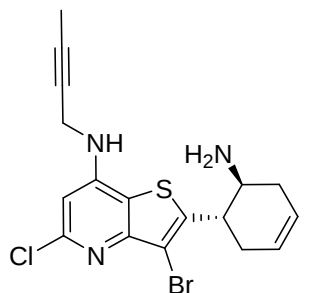
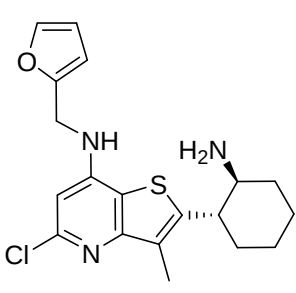
154	155	156
		
157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168

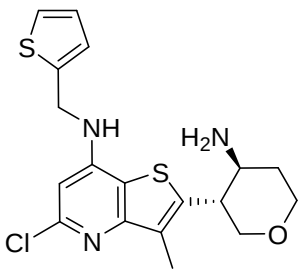
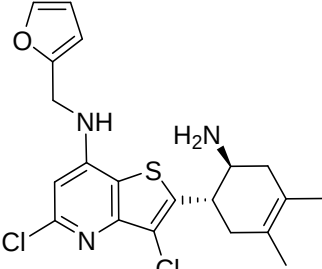
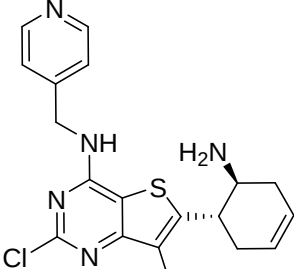
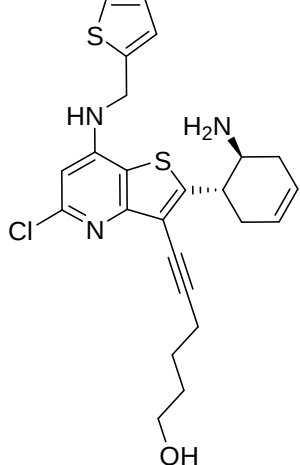
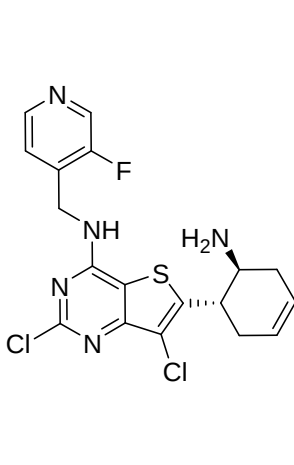
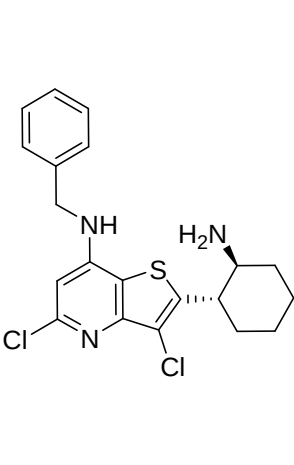
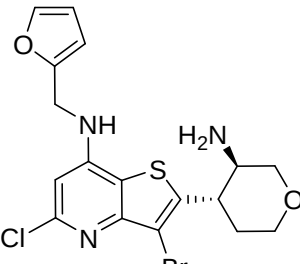
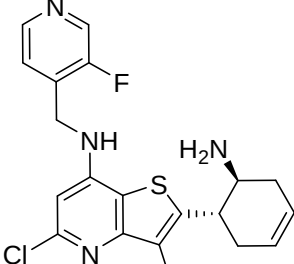
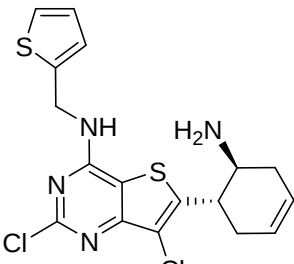
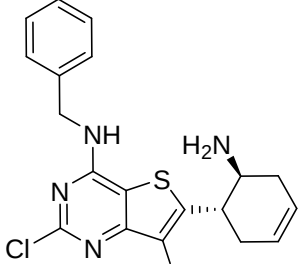
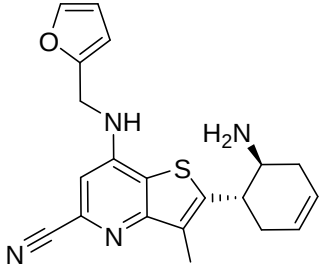
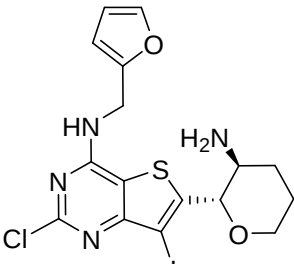
		
169	170	171#
		
172	173	174
		
175#	176	177#
		
178	179	180#
		

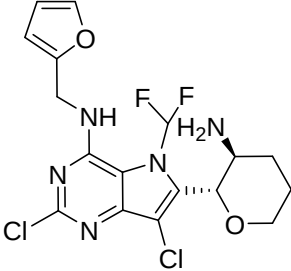
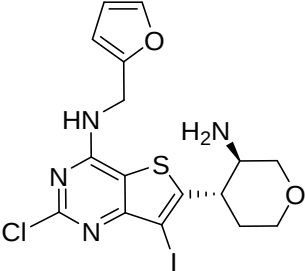
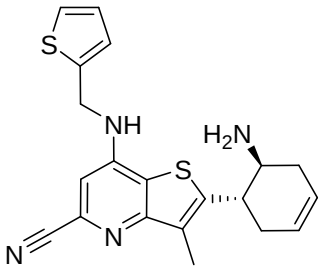
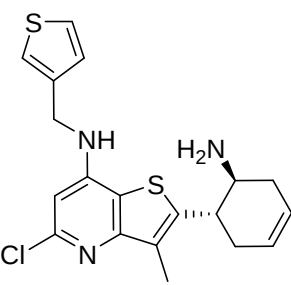
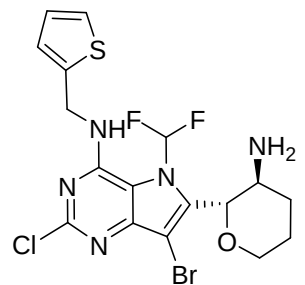
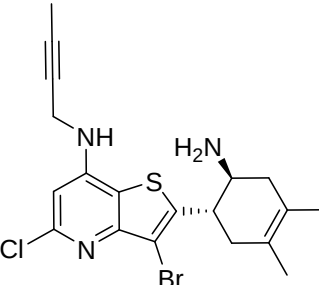
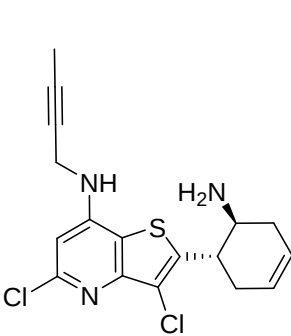
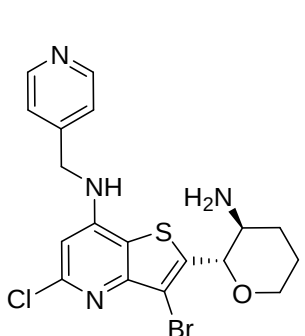
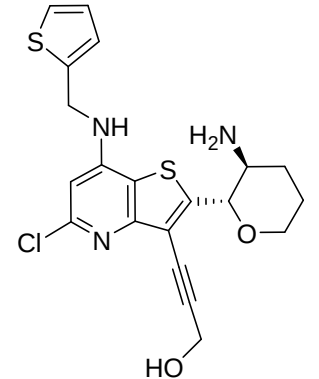
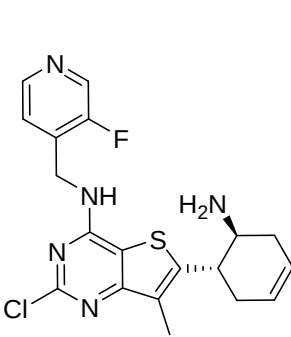
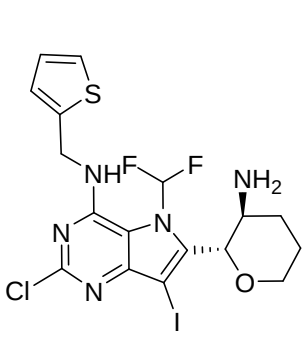
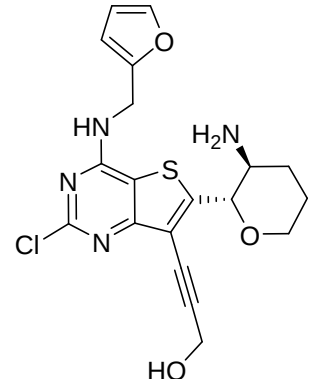
181[#]	182	183
		
184	185[#]	186
		
187	188	189[#]
		
190	191	192[#]
		
193	194	195[#]

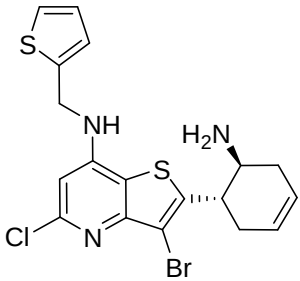
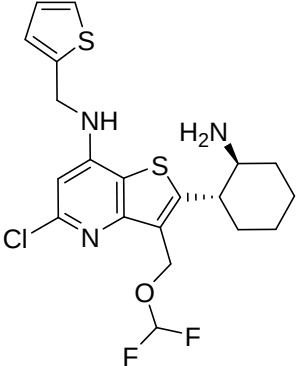
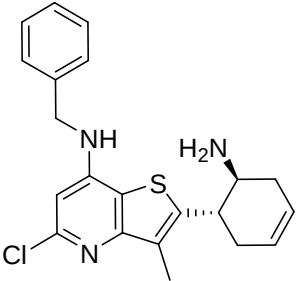
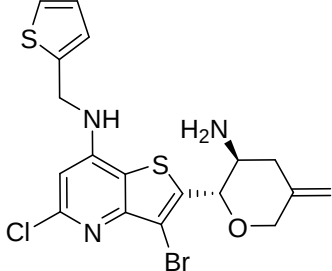
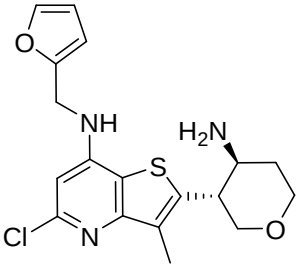
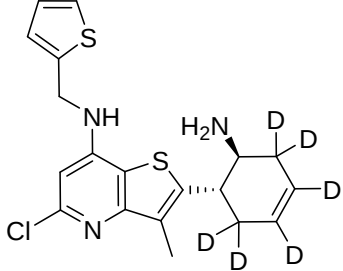
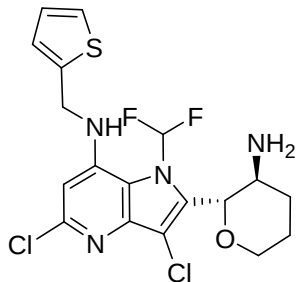
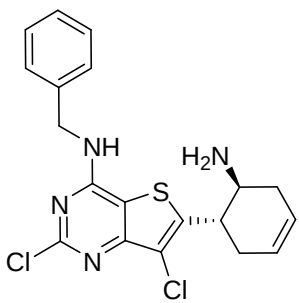
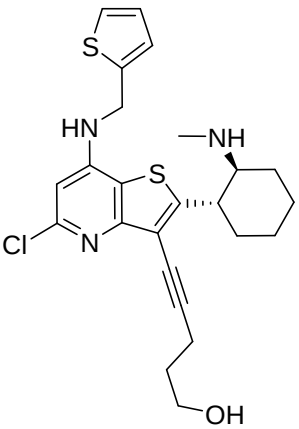
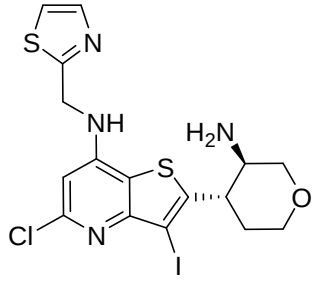
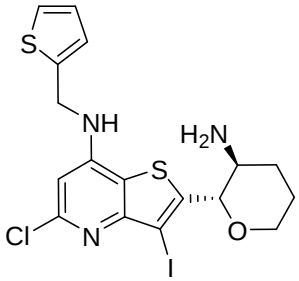
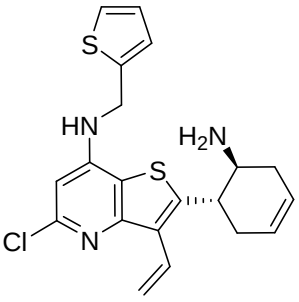
		
196	197	198
		
199	200[#]	201
		
202	203	204[#]
		
205	206	207

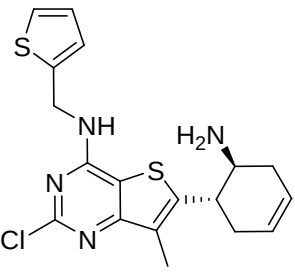
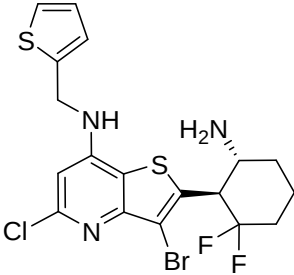
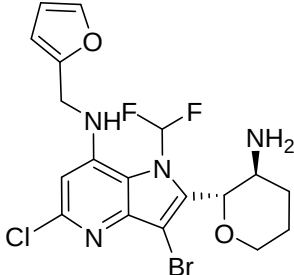
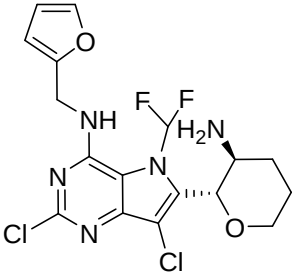
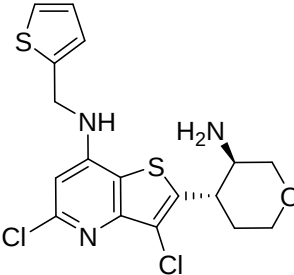
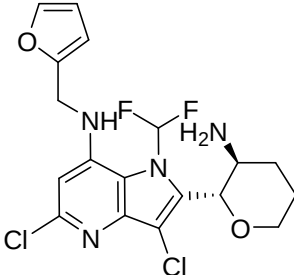
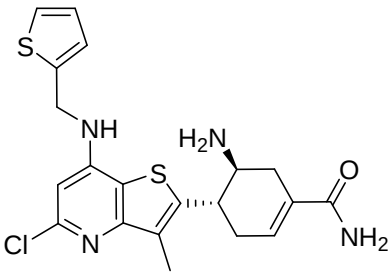
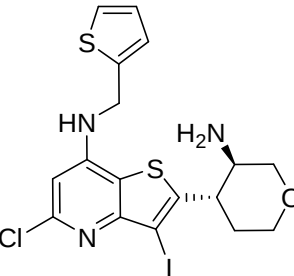
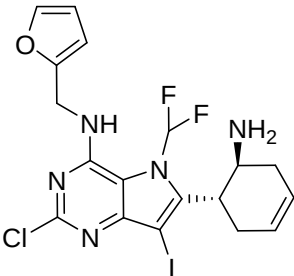
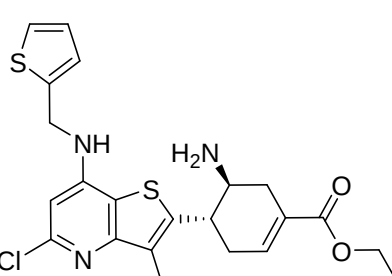
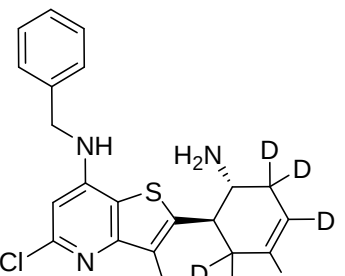
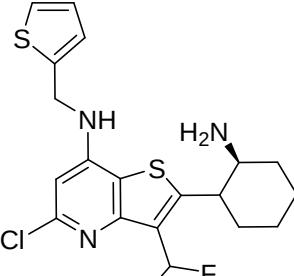
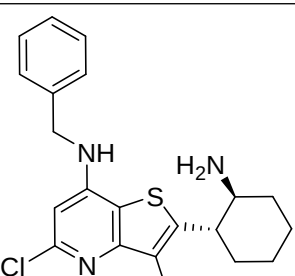
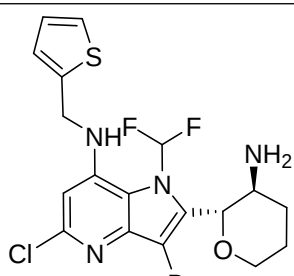
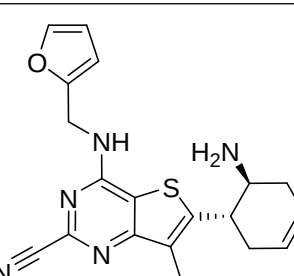
		
208 [#]	209 [#]	210
		
211	212	213 [#]
		
214	215	216
		

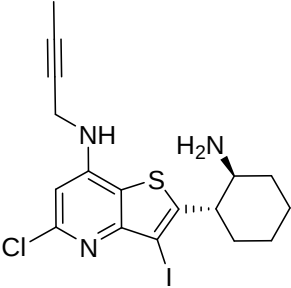
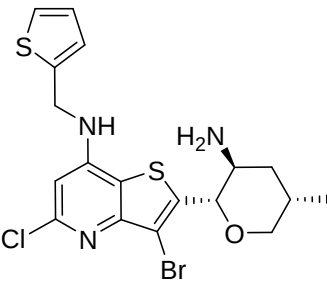
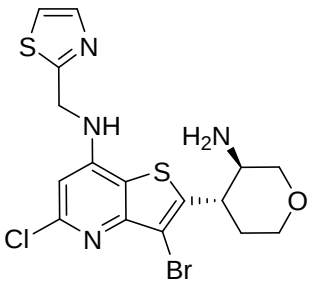
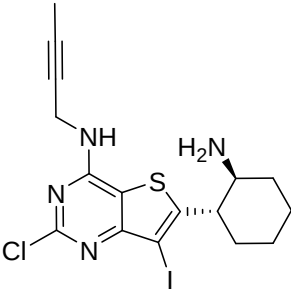
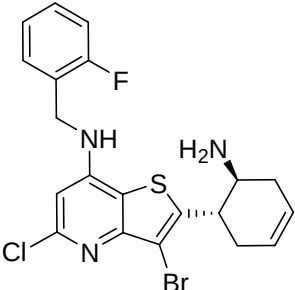
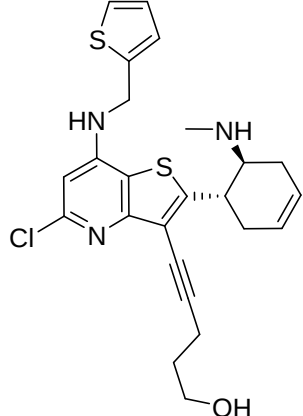
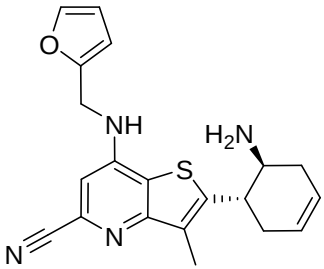
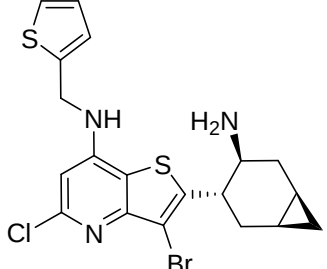
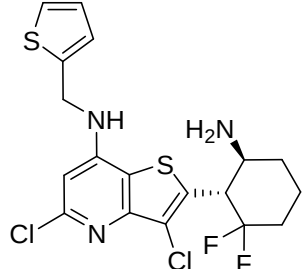
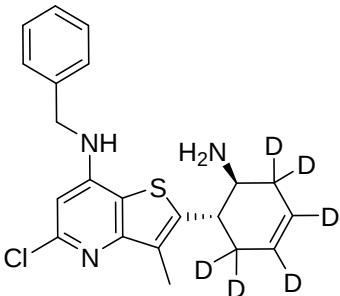
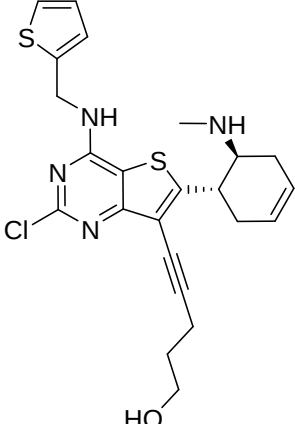
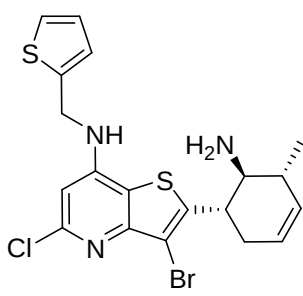
217 	218 	219 
220 	221 	222 
223 	224[#] 	225 
226[#] 	227[#] 	228[#] 
229	230	231

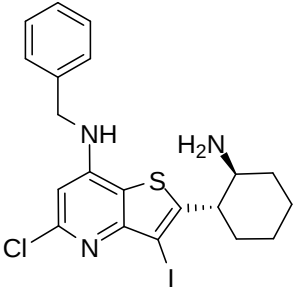
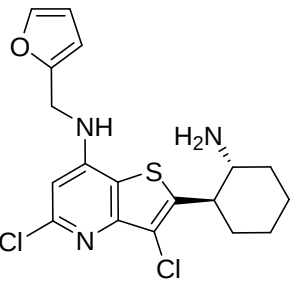
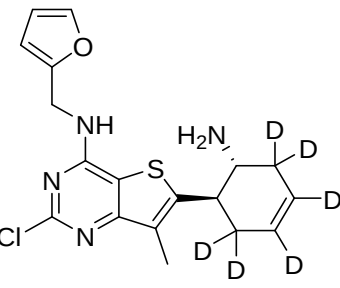
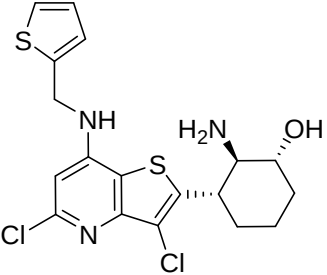
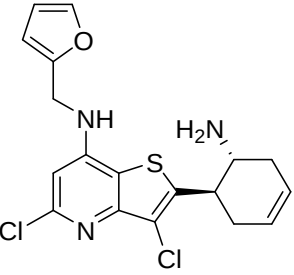
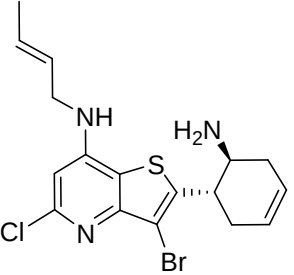
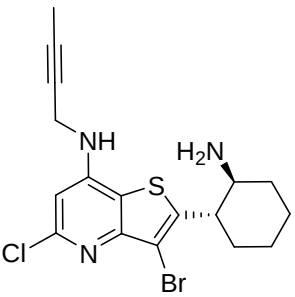
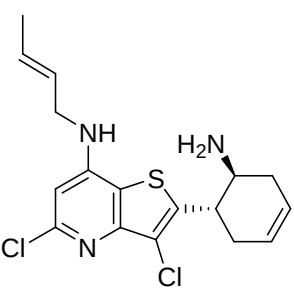
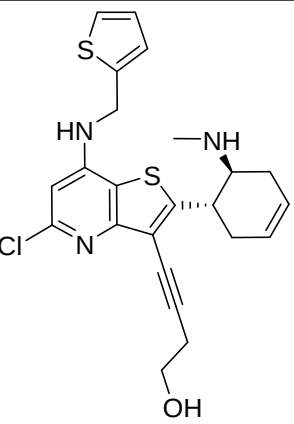
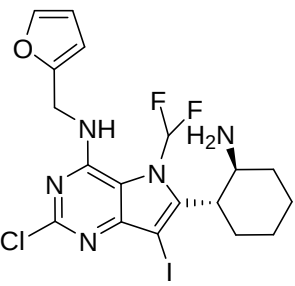
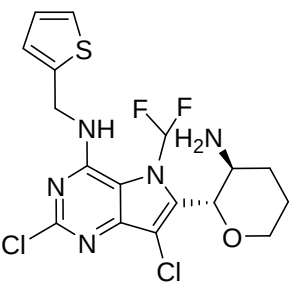
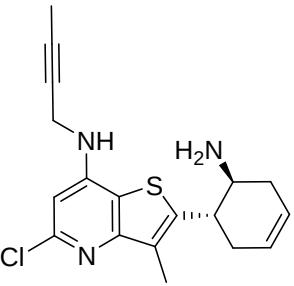
		
232	233	234
		
235	236	237
		
238	239	240[#]
		
241	242	243[#]

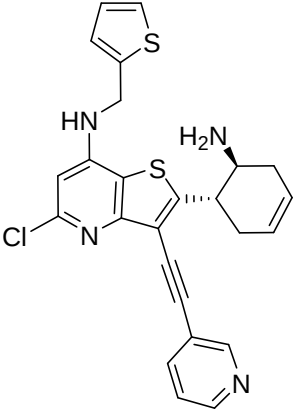
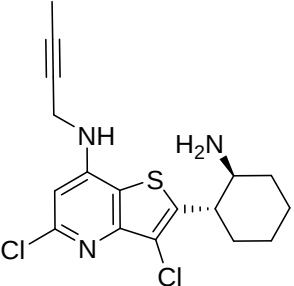
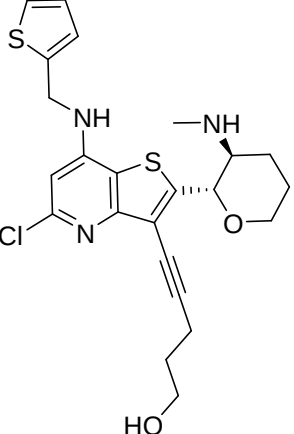
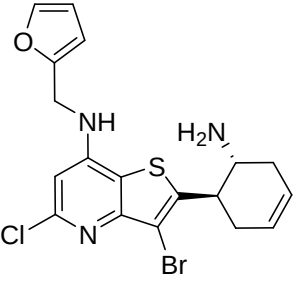
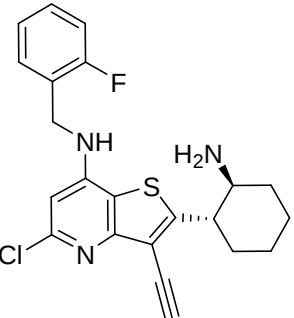
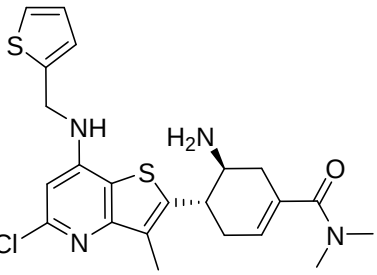
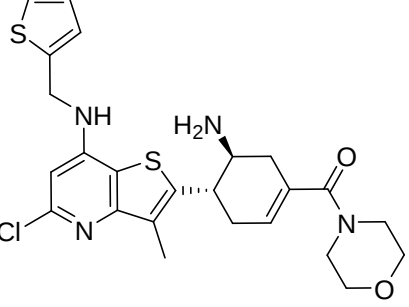
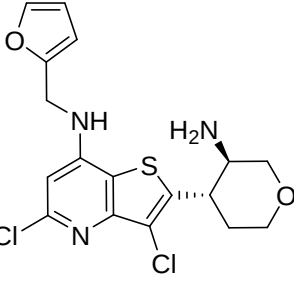
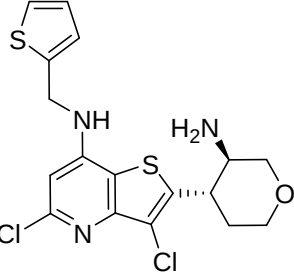
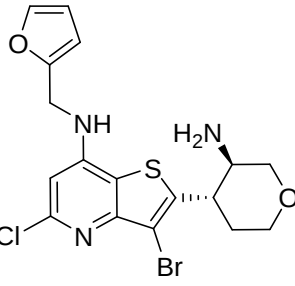
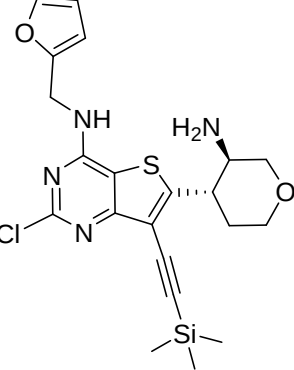
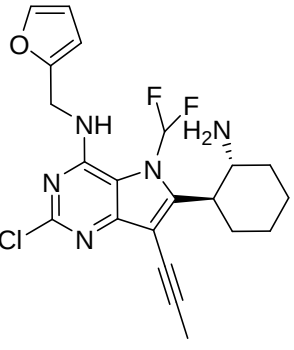
		
244	245 [#]	246
		
247	248	249
		
250	251	252
		
253	254	255 [#]

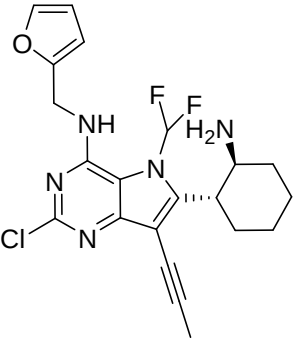
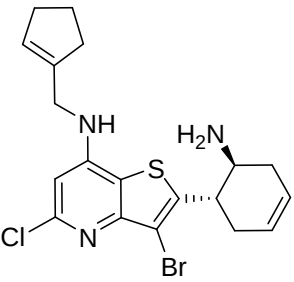
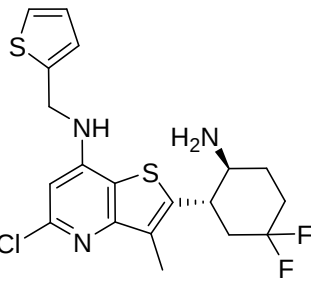
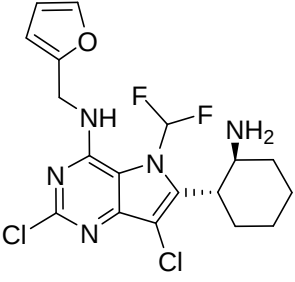
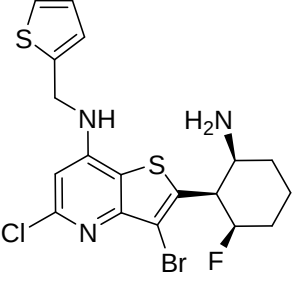
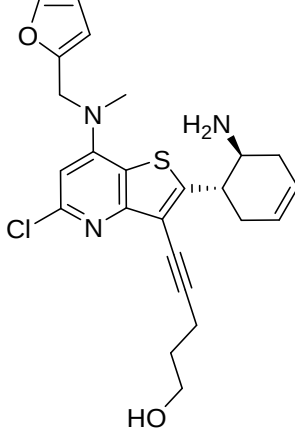
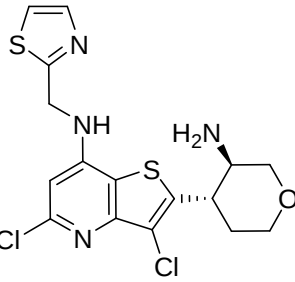
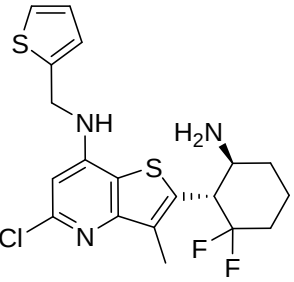
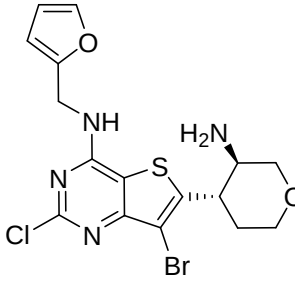
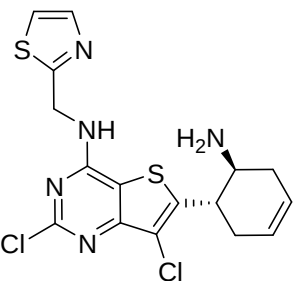
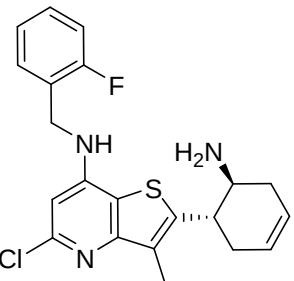
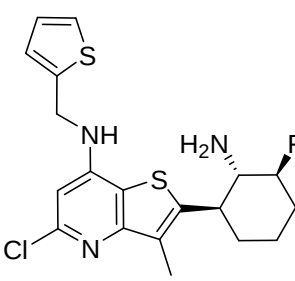
		
256 [#]	257 [#]	258
		
259 [#]	260	261
		
262	263	264
		
265	266 [#]	267

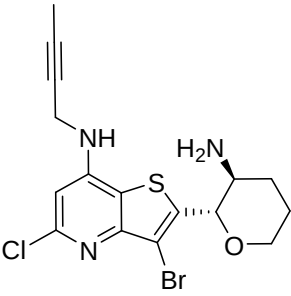
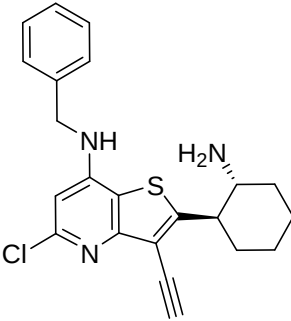
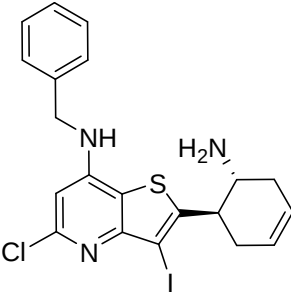
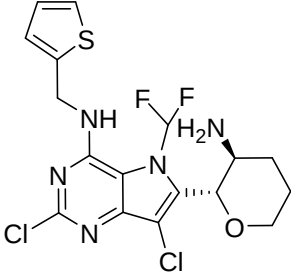
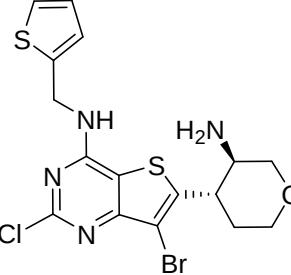
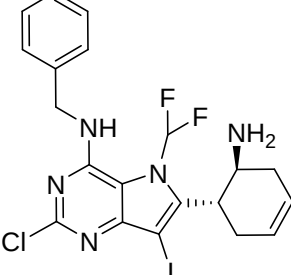
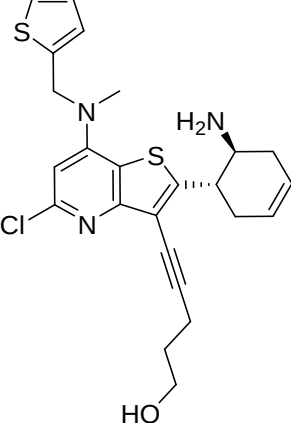
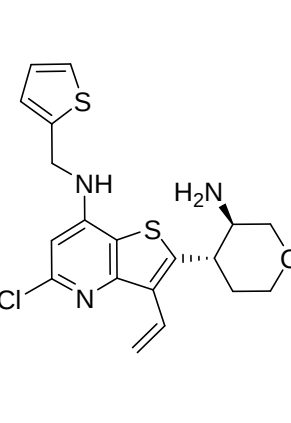
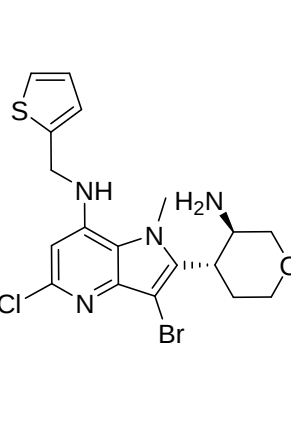
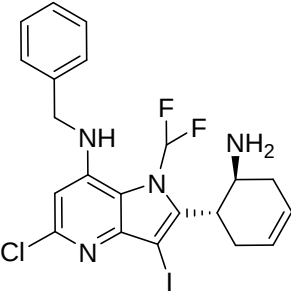
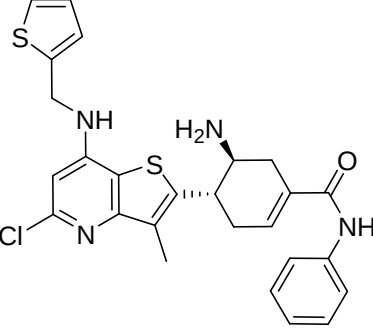
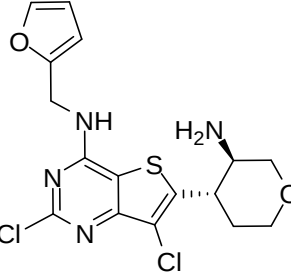
		
268	269[#]	270
		
271	272[#]	273
		
274	275[#]	276
		
277	278[#]	279[#]
		
280	281	282

		
283	284 [#]	285
		
286	287	288 [#]
		
289	290 [#]	291
		
292	293 [#]	294 [#]

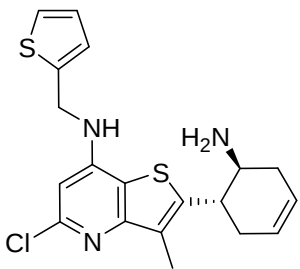
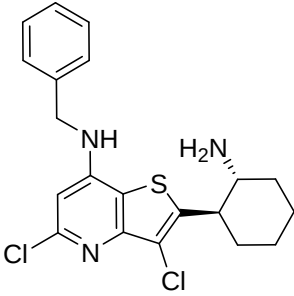
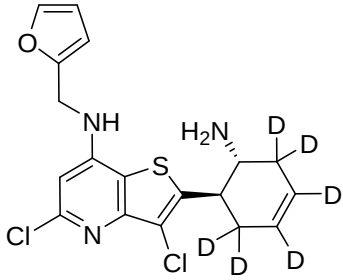
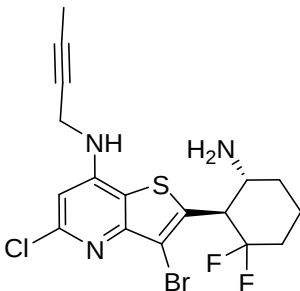
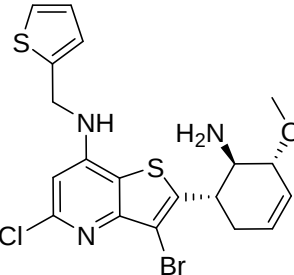
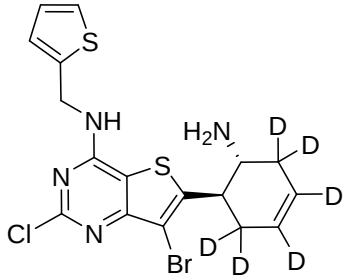
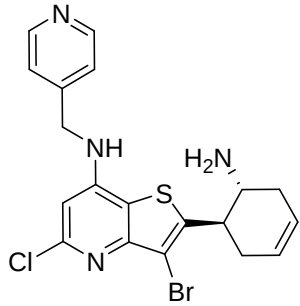
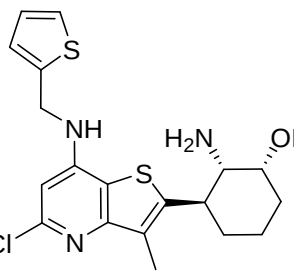
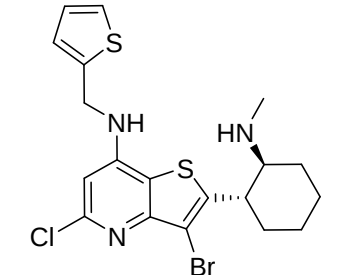
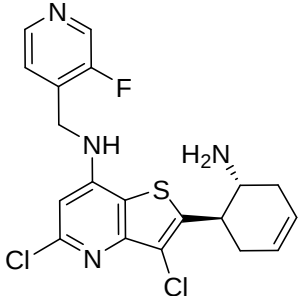
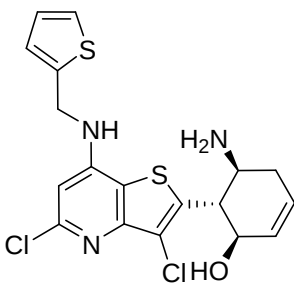
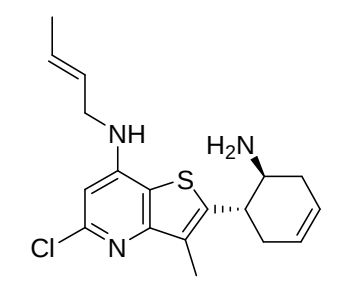
		
295 [#]	296	297 [#]
		
298	299	300 [#]
		
301	302	303
		
304	305	306

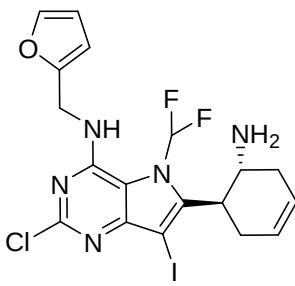
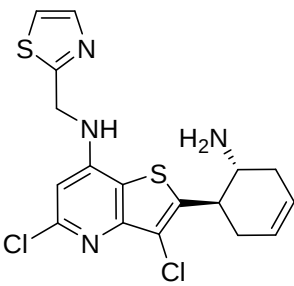
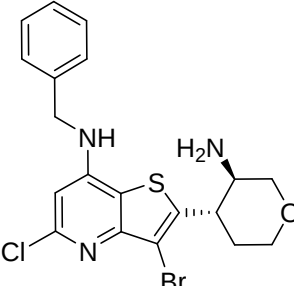
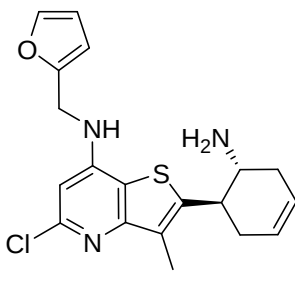
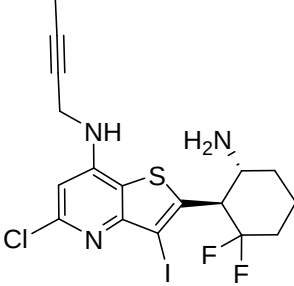
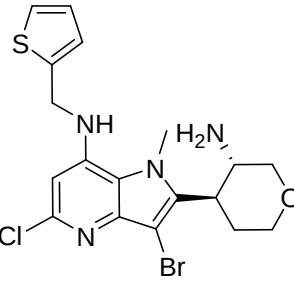
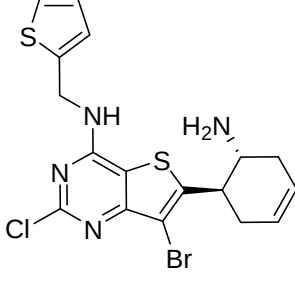
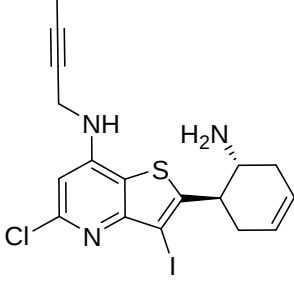
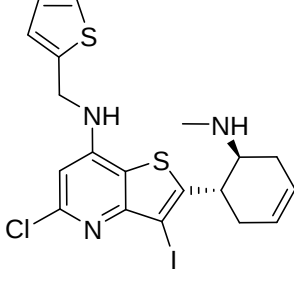
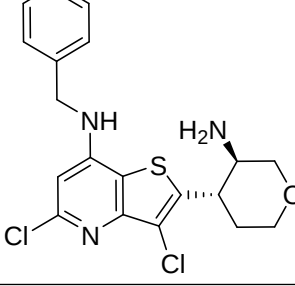
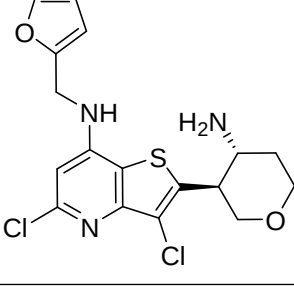
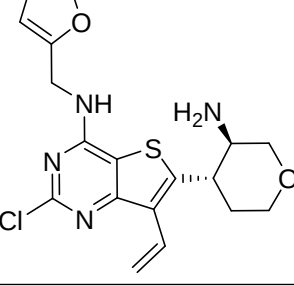
		
307	308	309[#]
		
310	311	312
		
313	314[#]	315[#]
		
316[#]	317[#]	318

		
331	332 [#]	333 [#]
		
334 [#]	335 [#]	336
		
337	338	339 [#]
		
340	341	342 [#]

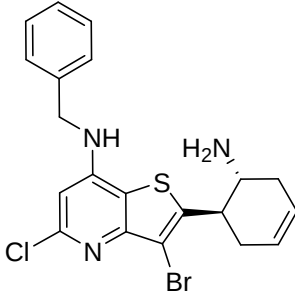
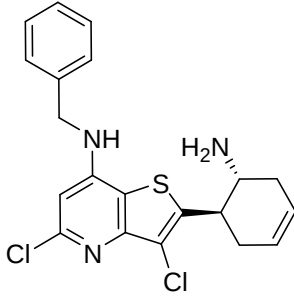
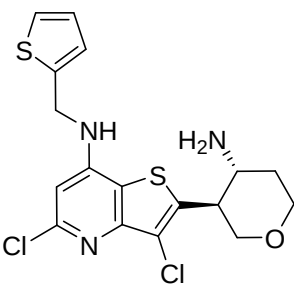
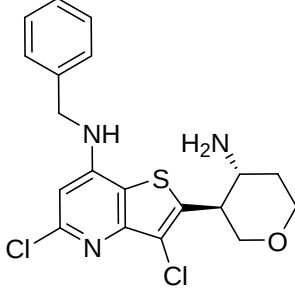
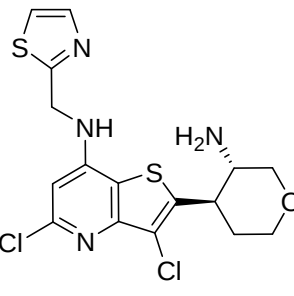
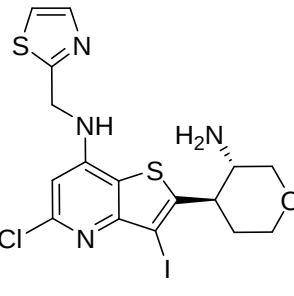
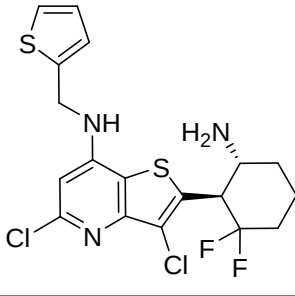
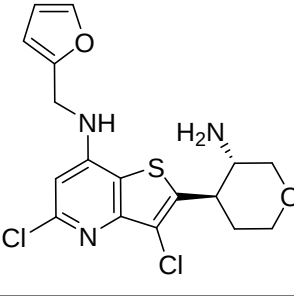
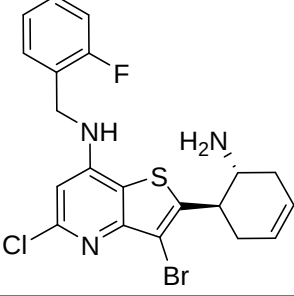
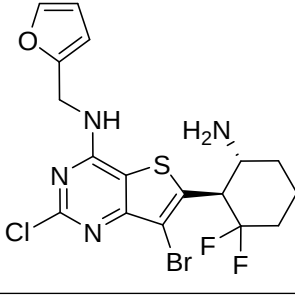
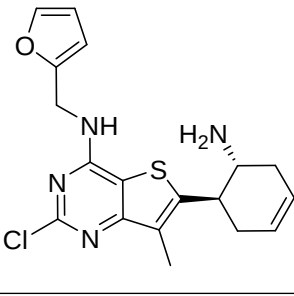
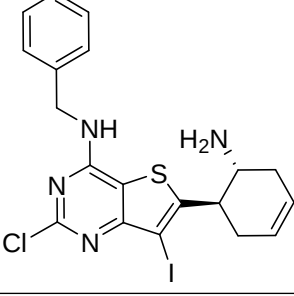
		
343	344	345
		
346 [#]	347 [#]	348
		
349	350 [#]	351
		
352	353	354 [#]

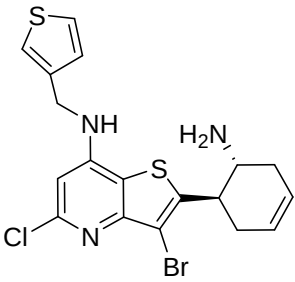
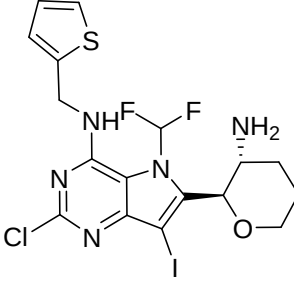
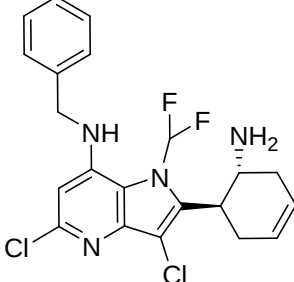
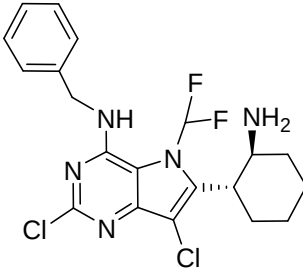
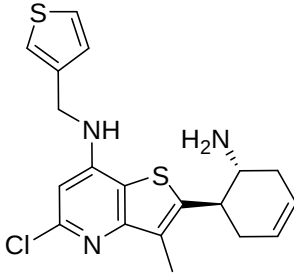
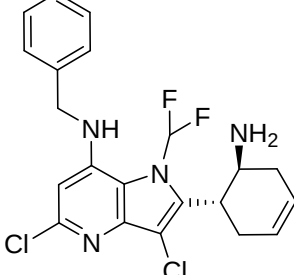
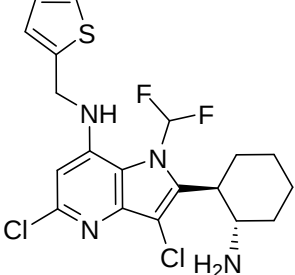
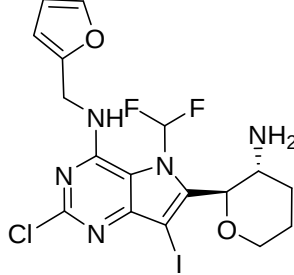
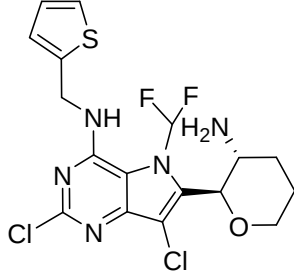
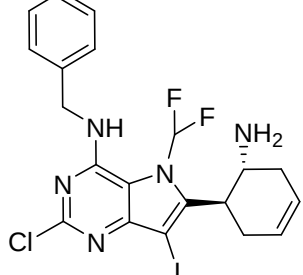
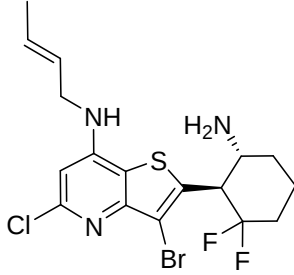
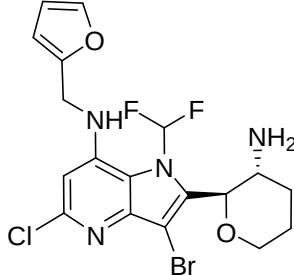
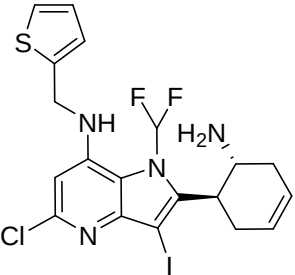
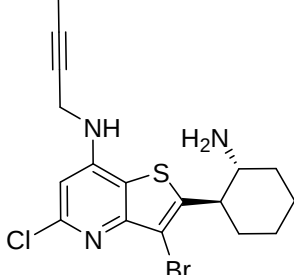
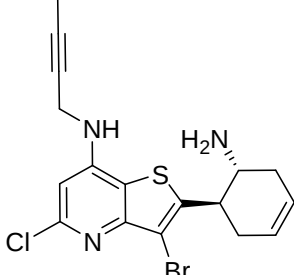
Chemical structure 355#: A thienopyridine derivative with a thienylmethylamino group at position 4, a chlorine at position 6, a bromohydroxy group at position 3, and a cyclohexylamino group at position 2.	Chemical structure 356#: A thienopyridine derivative with a thienylmethylamino group at position 4, a chlorine at position 6, a difluoromethyl group at position 3, and a cyclohexylamino group at position 2.	Chemical structure 357: A thienopyridine derivative with a furan-2-ylmethylamino group at position 4, a chlorine at position 6, an ethynyl group at position 3, and a cyclohexylamino group at position 2.
355#	356#	357
Chemical structure 358#: A thienopyridine derivative with a furan-2-ylmethylamino group at position 4, a chlorine at position 6, a difluoromethyl group at position 3, and a cyclohexylamino group at position 2.	Chemical structure 359#: A thienopyridine derivative with a thienylmethylamino group at position 4, a chlorine at position 6, a bromodifluoromethyl group at position 3, and a cyclohexylamino group at position 2.	Chemical structure 360#: A thienopyridine derivative with a thienylmethylamino group at position 4, a chlorine at position 6, a hydroxymethyl group at position 3, and a cyclohexylamino group at position 2.
358#	359#	360#
Chemical structure 361: A thienopyridine derivative with a cyclopentylmethylamino group at position 4, a chlorine at position 6, a bromo group at position 3, and a cyclohexylamino group at position 2.	Chemical structure 362: A thienopyridine derivative with a thienylmethylamino group at position 4, a chlorine at position 6, an iodo group at position 3, and a cyclohexylamino group at position 2.	Chemical structure 363: A thienopyridine derivative with a prop-1-yn-1-ylmethylamino group at position 4, a chlorine at position 6, and a cyclohexylamino group at position 2.
361	362	363
Chemical structure 364: A thienopyridine derivative with a 4-pyridylmethylamino group at position 4, a chlorine at position 6, a bromo group at position 3, and a morpholin-2-ylmethylamino group at position 2.	Chemical structure 365#: A thienopyridine derivative with a thienylmethylamino group at position 4, a chlorine at position 6, an iodo group at position 3, and a cyclohexylamino group at position 2.	Chemical structure 366: A thienopyridine derivative with a methyl ester group at position 4, a chlorine at position 6, a bromo group at position 3, and a cyclohexylamino group at position 2.
364	365#	366

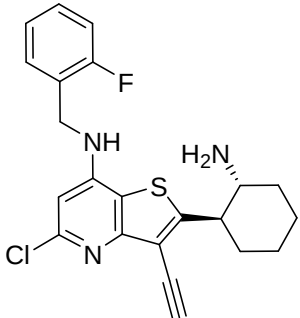
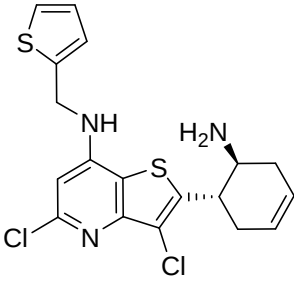
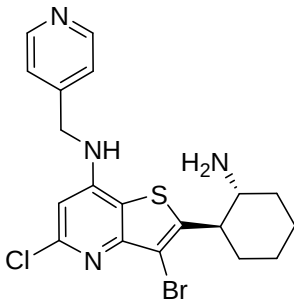
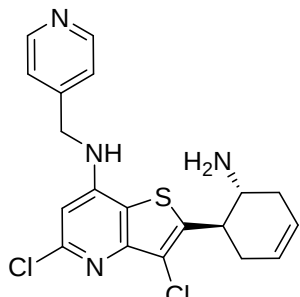
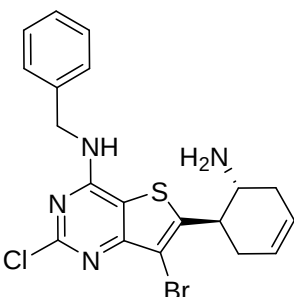
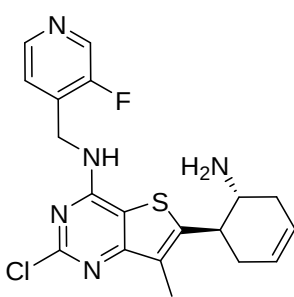
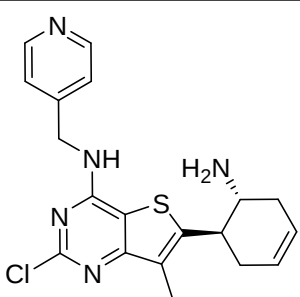
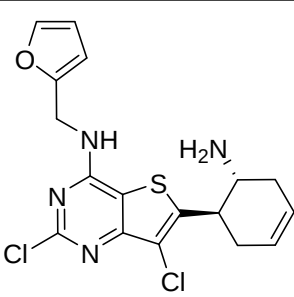
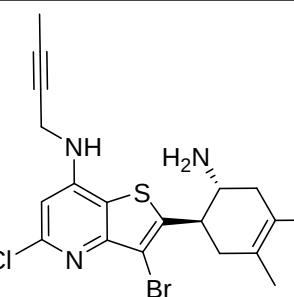
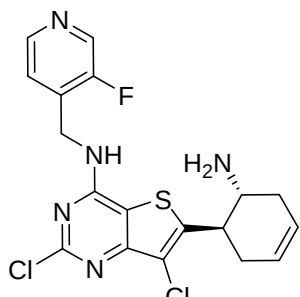
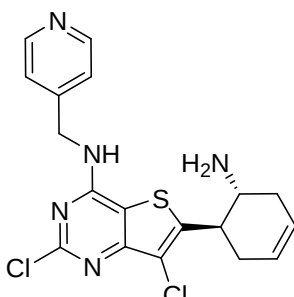
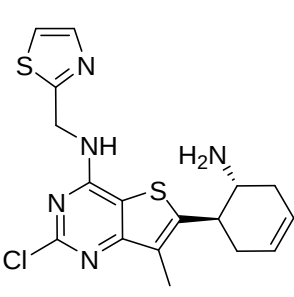
		
367[#]	368	369
		
370[#]	371[#]	372
		
373	374[#]	375[#]
		
376	377	378

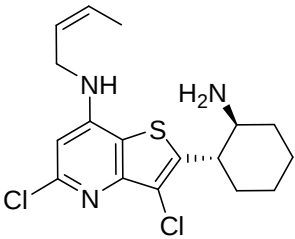
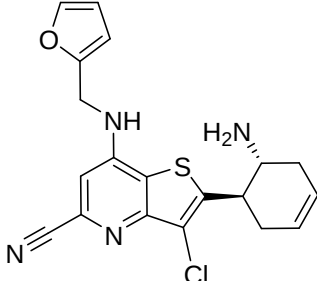
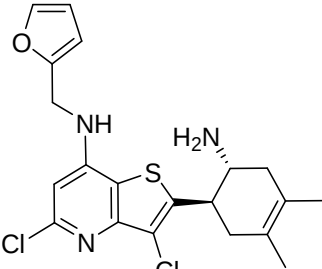
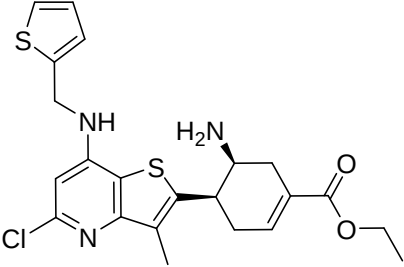
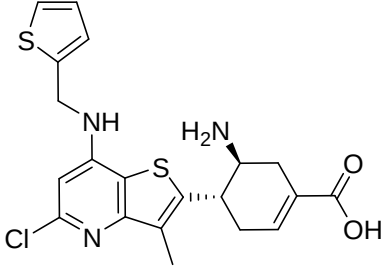
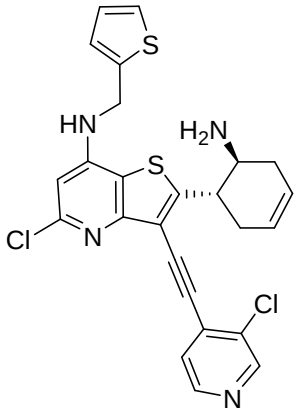
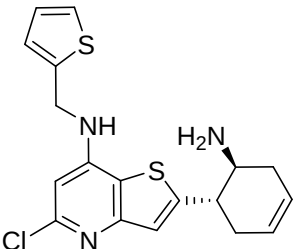
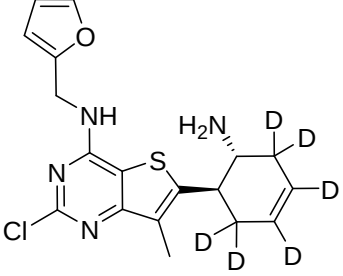
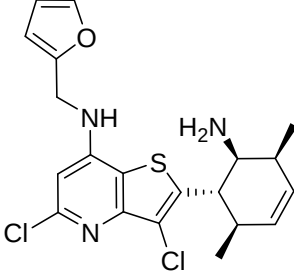
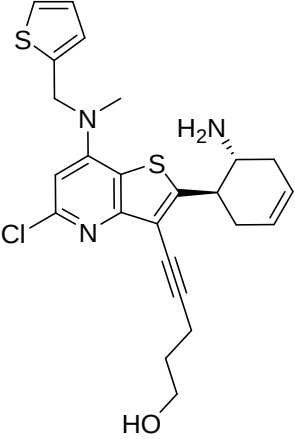
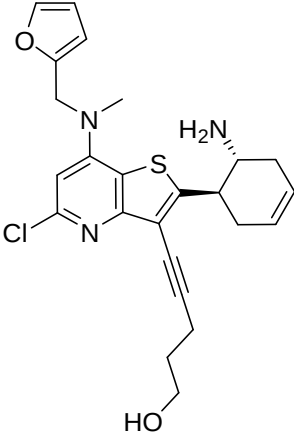
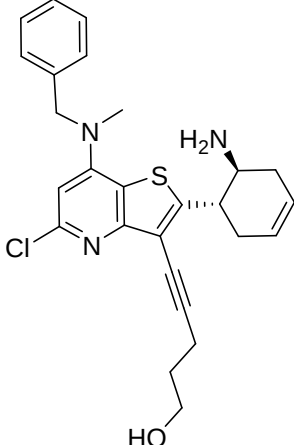
		
379	380	381[#]
		
382	383[#]	384
		
385	386	387[#]
		
388[#]	389	390[#]

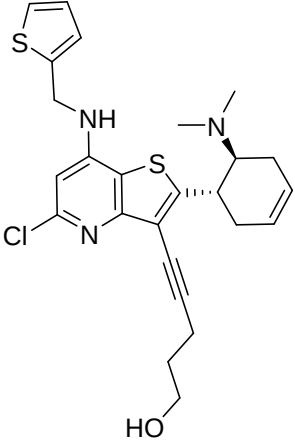
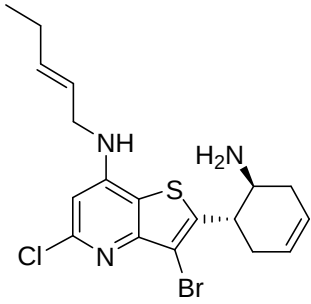
391#	392#	393#
394	395	396
397#	398	399
400#	401	402#

		
403	404	405
		
406	407	408
		
409	410	411
		
412	413	414

		
415	416	417
		
418 [#]	419	420
		
421 [#]	422	423
		
424	425 [#]	426
		

427	428	429
		
430	431[#]	432
		
433	434	435
		
436	437	438
		
439	440	441

		
442	443	444
		
445	446	447
		
448	449	450
		
451	452	453

		
454[#] y	455[#] ;	

en donde la forma del compuesto es una forma de sal, hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero, tautómero o isótopo enriquecido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, seleccionado de

Compuesto	Nombre
1	2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
2	2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
3	2-((1S,2R)-2-aminociclopentil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
4	2-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
5	2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
6	2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
7	2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
8	2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
9	2-((1S,2R)-2-aminociclopentil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
10	2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
11	2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
12	2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
13	2-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
14	2-((1S,2R)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
15	2-((2S,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
16	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
17	2-((2S,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
18	2-[(2S,3S)-3-aminotetrahidropiran-2-il]-3,5-dicloro-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
19	2-((2R,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
20	3-bromo-5-cloro-2-[(2R,3S)-3-aminotetrahidropiran-2-il]-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 3-bromo-5-cloro-2-[(2S,3R)-3-aminotetrahidropiran-2-il]-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
21	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
22	2-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
23	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
24	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
25	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
26	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
27	2-(3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
28	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
29	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
30	2-((1R,2S)-2-amino-4,4-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,2R)-2-amino-4,4-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
31	(1R,2S)-2-amino-1-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol
32	2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
33	2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(2-fluorobencil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
34	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina o 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
35	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina o 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
36	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina o 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
37	2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
38	2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
39	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina o 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
40	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina o 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
41	2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
42	6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina o 6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
43	6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina o 6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
44	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina o 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
45	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina o 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
46	2-((2R,3S)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3R)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
47	2-((2R,3R)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3S)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
48	6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina o 6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
49	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
50	2-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
51	2-((1S,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
52	2-((1S,2R)-2-aminociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
53	2-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
54	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
55	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
56	2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
57	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
58	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
59	6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
60	6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
61	6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
62	6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
63	6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

Compuesto	Nombre
64	6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
65	6-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]-N-bencil-7-bromo-2-cloro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
66	6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
67	6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
68	6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
69	6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
70	6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
71	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
72	2-((1S,2R)-2-aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
73	2-((1R,2S)-2-aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
74	2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
75	2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
76	2-((1S,2R)-2-aminocicloheptil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
77	2-((1R,2S)-2-aminocicloheptil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
78	2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
79	2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
80	2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
81	2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
82	2-((1R,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
83	2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
84	2-((1S,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
85	2-((2R,3R)-3-aminobiciclo[3.2.1]octan-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3S)-3-aminobiciclo[3.2.1]octan-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
86	2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina o 2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
87	2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina o 2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
88	2-((1S,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
89	2-((1R,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
90	2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
91	2-((1R,2S)-2-aminociclooctil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
92	2-((1R,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
93	2-((1S,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
94	2-((1S,2S)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
95	2-((1R,2S)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
96	2-((1S,2S)-2-aminociclooctil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
97	2-((1R,2R)-2-aminociclooctil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
98	2-((1S,2R)-2-aminociclooctil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
99	2-((1S,2S)-2-aminociclooctil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
100	2-((1R,2R)-2-aminociclooctil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
101	2-((1S,2R)-2-aminociclooctil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
102	2-((1R,2S)-2-aminociclooctil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
103	2-((1S,2S)-2-aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
104	2-((1R,2S)-2-aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
105	2-((1R,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
106	2-((1S,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
107	2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
108	2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
109	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
110	2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
111	2-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
112	2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
113	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
114	2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
115	2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
116	2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
117	2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
118	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
119	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
120	2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
121	2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclopentil)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
122	2-((1S,2S)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
123	2-((1R,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
124	2-((2R,3R)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3S)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
125	2-((2R,3S)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3R)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
126	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
127	(1R,5S,6R)-6-amino-5-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol y (1S,5R,6S)-6-amino-5-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol
128	6-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclopentil)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
129	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
130	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-ciclopropil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
131	2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
132	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina
133	2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
134	((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
135	2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
136	2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina
137	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-ciclopropil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
138	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-ciclopropil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
139	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
140	2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
141	2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
142	2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
143	6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
144	2-((1S,6RS)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1R,6SR)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
145	2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
146	2-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
147	2-((4R,5R)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((4S,5S)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
148	2-((4R,5S)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((4S,5S)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
149	2-((1R,2R)-2-amino-5,5-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,2S)-2-amino-5,5-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
150	2-((2R,3S)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3R)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
151	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
152	2-((1R,2R)-2-amino-4,4-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,2S)-2-amino-4,4-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
153	(1R,5S,6R)-6-amino-5-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol y (1S,5R,6S)-6-amino-5-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol
154	2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
155	2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
156	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
157	2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
158	2-((1R,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
159	2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
160	2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
161	2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
162	2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
163	2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
164	2-((1S,2S)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
165	2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
166	2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
167	2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
168	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
169	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
170	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
171	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
172	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
173	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
174	2-((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
175	5-(2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol y 5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol
176	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
177	4-(2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol y 4-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol
178	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
179	2-((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
180	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
181	2-((1R,2S,6R)-2-amino-6-fluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,2R,6S)-2-amino-6-fluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
182	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-7-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
183	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
184	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
185	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
186	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
187	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
188	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina
189	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
190	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina
191	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

Compuesto	Nombre
192	(2R,3S)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ona y (2S,3R)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ona
193	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
194	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
195	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
196	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
197	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
198	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
199	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(oxazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
200	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
201	6-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
202	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina
203	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
204	2-((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((3S,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
205	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
206	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
207	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
208	2-((6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
209	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
210	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-etiniltieno[3,2-b]piridin-7-amina
211	(R)-5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1,2-diol
212	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
213	4-(2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol y 4-(2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol
214	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
215	6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-7-bromo-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrol-3-il-2-d]pirimidin-4-amina
216	(S)-5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1,2-diol
217	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-3-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
218	2-((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
219	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-(but-2-in-1-il)-2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
220	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
221	(3S,4S)-4-amino-3-(3,5-dicloro-7-((furan-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ona
222	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
223	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-7-metil-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

Compuesto	Nombre
224	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-amina
225	6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina
226	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
227	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
228	(1R,2R,3S)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol y (1S,2S,3R)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol
229	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
230	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
231	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
232	2-((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
233	2-((1S,6S)-6-amino-3,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
234	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-7-metil-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
235	6-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)hex-5-in-1-ol
236	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
237	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
238	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
239	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
240	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
241	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
242	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-cloro-7-((furan-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
243	6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
244	6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrollo[3,2-d]pirimidin-4-amina
245	6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
246	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
247	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-3-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
248	6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-7-bromo-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-pirrollo[3,2-d]pirimidin-4-amina
249	2-((1S,6S)-6-amino-3,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
250	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-(but-2-in-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
251	2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
252	3-(2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)prop-2-in-1-ol y 3-(2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)prop-2-in-1-ol
253	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
254	6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-7-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-pirrollo[3,2-d]pirimidin-4-amina

Compuesto	Nombre
255	3-(6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-4-((furan-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-ol y 3-(6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-4-((furan-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-ol
256	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
257	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-((difluorometoxi)metil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-((difluorometoxi)metil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
258	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
259	2-((2R,3R)-3-amino-5-metilenotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3S)-3-amino-5-metilenotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
260	2-((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
261	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
262	2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-7-amina
263	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-2,7-diclorotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
264	5-(5-cloro-2-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclohexil)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol
265	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
266	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
267	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-viniltieno[3,2-b]piridin-7-amina
268	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-7-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
269	2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
270	2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
271	6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina
272	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
273	2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-amina
274	(4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxamida
275	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
276	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina
277	(4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo
278	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
279	2-((2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
280	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
281	2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-amina
282	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-4-((furan-2-ilmetil)amino)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-2-carbonitrilo
283	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina
284	2-((2R,3R,5R)-3-amino-5-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((2S,3S,5S)-3-amino-5-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
285	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
286	6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

Compuesto	Nombre
287	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
288	5-(5-cloro-2-((1R,6R)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol y 5-(5-cloro-2-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol
289	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-7-((furan-2-ilmetil)amino)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
290	2-((1R,3R,4R,6S)-4-aminobiciclo[4.1.0]heptan-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,3S,4S,6R)-4-aminobiciclo[4.1.0]heptan-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
291	2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
292	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
293	5-(2-cloro-6-((1R,6R)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-4-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-ol y 5-(2-cloro-6-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-4-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-ol
294	2-((1R,5S,6R)-6-amino-5-metilciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,5R,6S)-6-amino-5-metilciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
295	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina
296	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
297	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
298	(1R,2R,3S)-2-amino-3-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol
299	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
300	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
301	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
302	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-((E)-but-2-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
303	4-(5-cloro-2-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol
304	6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina
305	6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina
306	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
307	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(piridin-3-iletinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
308	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
309	5-(5-cloro-2-((2R,3R)-3-(metilamino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol y 5-(5-cloro-2-((2S,3S)-3-(metilamino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol
310	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
311	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-etinil-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
312	(4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilciclohex-1-eno-1-carboxamida
313	((4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-en-1-il)(morfolino)metanona
314	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
315	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
316	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
317	6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-((trimetilsilil)etnil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-((trimetilsilil)etnil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
318	6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-(prop-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina
319	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
320	7-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)hept-6-in-1-ol
321	2-((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
322	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-3-metil-N-(fenilmetil-d2)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
323	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
324	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(propa-1,2-dien-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(propa-1,2-dien-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
325	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-1-(difluorometil)-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-7-amina
326	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
327	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina
328	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
329	(1R,5R,6S)-5-amino-6-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol y (1S,5S,6R)-5-amino-6-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol
330	6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-7-etnil-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-7-etnil-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
331	6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-(prop-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

Compuesto	Nombre
332	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(ciclopent-1-en-1-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(ciclopent-1-en-1-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
333	2-((1R,2R)-2-amino-5,5-difluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,2S)-2-amino-5,5-difluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
334	6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina
335	2-((1R,2R,6S)-2-amino-6-fluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,2S,6R)-2-amino-6-fluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
336	5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((furan-2-ilmetil)(metil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol
337	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
338	2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
339	6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
340	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
341	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(2-fluorobencil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
342	2-((1R,2S,3S)-2-amino-3-fluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,2R,3R)-2-amino-3-fluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
343	2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
344	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-etiniltieno[3,2-b]piridin-7-amina
345	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina
346	6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina

Compuesto	Nombre
347	6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
348	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-2-cloro-5-(difluorometil)-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina
349	5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-(metil(tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol
350	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-viniltieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-viniltieno[3,2-b]piridin-7-amina
351	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-1-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-amina
352	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-5-cloro-1-(difluorometil)-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-amina
353	(4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-N-fenilciclohex-1-eno-1-carboxamida
354	6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
355	(1R,2S,3R)-3-amino-2-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol
356	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
357	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-etinil-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
358	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina
359	2-((1R,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
360	(2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)metanol y (2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)metanol

Compuesto	Nombre
361	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(ciclopent-1-en-1-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
362	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-7-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
363	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
364	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
365	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
366	(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)glicinato de metilo
367	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
368	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
369	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
370	2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
371	2-((1R,5S,6S)-6-amino-5-metoxiciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,5R,6R)-6-amino-5-metoxiciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
372	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
373	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
374	(1R,2S,3R)-2-amino-3-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol y (1S,2R,3S)-2-amino-3-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol
375	3-bromo-5-cloro-2-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclohexil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 3-bromo-5-cloro-2-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclohexil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
376	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
377	(1R,5S,6R)-5-amino-6-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol
378	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
379	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina
380	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
381	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
382	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
383	2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina
384	2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-1-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-amina
385	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
386	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina
387	5-cloro-3-yodo-2-((1R,6R)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 5-cloro-3-yodo-2-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
388	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
389	2-((3S,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
390	6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
391	6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina

Compuesto	Nombre
392	6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina
393	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-carbonitrilo y 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-carbonitrilo
394	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-((2-metoxipiridin-3-il)etnil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
395	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(piridin-4-iletinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
396	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
397	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
398	2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
399	6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-2-cloro-5-(difluorometil)-7-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina
400	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(fluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(fluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
401	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
402	2-((1R,2S,6R)-6-amino-2-metilciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,2R,6S)-6-amino-2-metilciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
403	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
404	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
405	2-((3S,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
406	2-((3S,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
407	2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre
408	2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
409	2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
410	2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
411	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
412	6-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
413	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
414	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
415	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-3-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
416	6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-7-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina
417	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-amina
418	6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina
419	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-3-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
420	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-amina
421	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-amina
422	6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina
423	6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina
424	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-2-cloro-5-(difluorometil)-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

Compuesto	Nombre
425	2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
426	2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-7-amina
427	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-1-(difluorometil)-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-7-amina
428	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
429	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
430	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-etinil-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
431	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
432	2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
433	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
434	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
435	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
436	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-7-metil-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
437	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
438	2-((1R,6R)-6-amino-3,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
439	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
440	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
441	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-7-metil-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

Compuesto	Nombre
442	2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-((Z)-but-2-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
443	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-cloro-7-((furan-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
444	2-((1R,6R)-6-amino-3,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
445	(4R,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo
446	ácido (4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxílico
447	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-((3-cloropiridin-4-il)etil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
448	2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
449	6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
450	2-((1S,2R,5S,6S)-6-amino-2,5-dimetilciclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
451	5-(2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-(metil(tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol
452	5-(2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((furan-2-ilmetil)(metil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol
453	5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-7-(bencil(metil)amino)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol
454	5-(5-cloro-2-((1R,6R)-6-(dimetilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol y 5-(5-cloro-2-((1S,6S)-6-(dimetilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol, y
455	2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-((E)-pent-2-en-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-((E)-pent-2-en-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

en donde la forma del compuesto es una forma de sal, hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero, tautómero o isótopo enriquecido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, seleccionado de

Compuesto	Nombre del compuesto
-----------	----------------------

Compuesto	Nombre del compuesto
24	clorhidrato de 2-((2R,3R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y clorhidrato de 2-((2S,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
26	trifluoroacetato de 2-((2R,3R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((2S,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
27	trifluoroacetato de 2-(3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
28	trifluoroacetato de 2-((2R,3R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((2S,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
29	trifluoroacetato de 2-((2R,3R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((2S,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
30	clorhidrato de 2-((1R,2S)-2-amino-4,4-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y
31	clorhidrato de (1R,2S)-2-amino-1-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol y clorhidrato de 2-((1R,2S)-2-amino-4,4-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
32	clorhidrato de 2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
33	trifluoroacetato de 2-((2S,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(2-fluorobencil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
37	clorhidrato de 2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
38	clorhidrato de 2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
41	clorhidrato de 2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
46	formiato de 2-((2R,3S)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((2S,3R)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
47	formiato de 2-((2R,3R)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((2S,3S)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre del compuesto
58	trifluoroacetato de 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
71	formiato de 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
85	formiato de 2-((2R,3R)-3-aminobiciclo[3.2.1]octan-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((2S,3S)-3-aminobiciclo[3.2.1]octan-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
124	formiato de 2-((2R,3R)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((2S,3S)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
125	trifluoroacetato de 2-((2R,3S)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((2S,3R)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
139	trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
140	trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
146	formiato de 2-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
147	trifluoroacetato de 2-((4R,5R)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((4S,5S)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
148	trifluoroacetato de 2-((4R,5S)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((4S,5R)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
149	formiato de 2-((1R,2R)-2-amino-5,5-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((1S,2S)-2-amino-5,5-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
150	formiato de 2-((2R,3S)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((2S,3R)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
151	formiato de 2-((2R,3R)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre del compuesto
152	formiato de 2-((1R,2R)-2-amino-4,4-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((1S,2S)-2-amino-4,4-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
153	formiato de (1R,5S,6R)-6-amino-5-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol y formiato de (1S,5R,6S)-6-amino-5-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol
175	formiato de 5-(2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol y formiato de 5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol
177	trifluoroacetato de 4-(2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol y trifluoroacetato de 4-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol
183	trifluoroacetato de 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
185	formiato de 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
187	trifluoroacetato de 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
189	formiato de 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
192	clorhidrato de (2R,3S)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ona y clorhidrato de (2S,3R)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ona
195	trifluoroacetato de 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
200	formiato de 6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y formiato de 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

Compuesto	Nombre del compuesto
204	trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
205	formiato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
208	trifluoroacetato de 2-((6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
209	formiato de 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
211	trifluoroacetato de (R)-5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1,2-diol
212	trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
213	trifluoroacetato de 4-(2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol y trifluoroacetato de 4-(2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol
216	trifluoroacetato de (S)-5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1,2-diol
226	formiato de 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
227	formiato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
228	trifluoroacetato de (1R,2R,3S)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol y trifluoroacetato de (1S,2S,3R)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol
235	trifluoroacetato de 6-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)hex-5-in-1-ol
238	trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre del compuesto
243	trifluoroacetato de 6-((2R,3R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y trifluoroacetato de 6-((2S,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
245	formiato de 6-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y formiato de 6-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
252	trifluoroacetato de 3-(2-((2R,3R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)prop-2-in-1-ol y trifluoroacetato de 3-(2-((2S,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)prop-2-in-1-ol
255	trifluoroacetato de 3-(6-((2R,3R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-2-cloro-4-((furan-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-ol y trifluoroacetato de 3-(6-((2S,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-2-cloro-4-((furan-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-ol
259	trifluoroacetato de 2-((2R,3R)-3-amino-5-metilenotetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((2S,3S)-3-amino-5-metilenotetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
261	trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
264	trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclohexil)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol
266	clorhidrato de 2-((2R,3R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y clorhidrato de 2-((2S,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
267	trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-viniltieno[3,2-b]piridin-7-amina
269	trifluoroacetato de 2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
272	trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
275	formiato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre del compuesto
284	trifluoroacetato de 2-((2R,3R,5R)-3-amino-5-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((2S,3S,5S)-3-amino-5-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
288	trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-((1R,6R)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol y trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;
290	trifluoroacetato de 2-((1R,3R,4R,6S)-4-aminobiciclo[4.1.0]heptan-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((1S,3S,4S,6R)-4-aminobiciclo[4.1.0]heptan-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
292	trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
293	trifluoroacetato de 5-(2-cloro-6-((1R,6R)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-4-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-ol y trifluoroacetato de 5-(2-cloro-6-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-4-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-ol
295	formiato de 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina
300	formiato de 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
302	formiato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-((E)-but-2-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
303	trifluoroacetato de 4-(5-cloro-2-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol
307	trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(piridin-3-iletinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
309	trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-((2R,3R)-3-(metilamino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol y trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-((2S,3S)-3-(metilamino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol
314	trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre del compuesto
315	trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
316	trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
317	trifluoroacetato de 6-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-((trimetilsilil)etnil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y trifluoroacetato de 6-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-((trimetilsilil)etnil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
319	trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
320	formiato de 7-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)hept-6-in-1-ol
322	trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-3-metil-N-(fenilmetil-d2)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
324	trifluoroacetato de 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(propa-1,2-dien-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(propa-1,2-dien-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
329	trifluoroacetato de (1R,5R,6S)-5-amino-6-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol y trifluoroacetato de (1S,5S,6R)-5-amino-6-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol
330	trifluoroacetato de 6-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-2-cloro-7-etnil-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y trifluoroacetato de 6-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-2-cloro-7-etnil-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
332	formiato de 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(ciclopent-1-en-1-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(ciclopent-1-en-1-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
334	formiato de 6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina y formiato de 6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina

Compuesto	Nombre del compuesto
339	formiato de 6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y formiato de 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
342	trifluoroacetato de 2-((1R,2S,3S)-2-amino-3-fluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((1S,2R,3R)-2-amino-3-fluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
347	formiato de 6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y formiato de 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
350	formiato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-viniltieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-viniltieno[3,2-b]piridin-7-amina
354	formiato de 6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y formiato de 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
355	trifluoroacetato de (1R,2S,3R)-3-amino-2-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol y trifluoroacetato de (1S,2R,3S)-3-amino-2-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol
359	trifluoroacetato de 2-((1R,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
366	(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)glicinato formiato de metilo
370	trifluoroacetato de 2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
371	clorhidrato de 2-((1R,5S,6S)-6-amino-5-metoxiciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y clorhidrato de 2-((1S,5R,6R)-6-amino-5-metoxiciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
372	trifluoroacetato de 6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
374	trifluoroacetato de (1R,2S,3R)-2-amino-3-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol y
375	trifluoroacetato de 3-bromo-5-cloro-2-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclohexil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 3-bromo-5-cloro-2-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclohexil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre del compuesto
377	formiato de (1R,5S,6R)-5-amino-6-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol
378	trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina
381	trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
383	trifluoroacetato de 2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina
387	formiato de 5-cloro-3-yodo-2-((1R,6R)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 5-cloro-3-yodo-2-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
388	trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
390	formiato de 6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y formiato de 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
393	trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-carbonitrilo y trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-carbonitrilo
394	trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-((2-metoxipiridin-3-il)etinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
395	trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(piridin-4-iletinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
400	formiato de 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(fluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(fluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
410	trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
421	formiato de 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-7-amina y formiato de 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-7-amina

Compuesto	Nombre del compuesto
425	trifluoroacetato de 2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina y trifluoroacetato de 2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
442	trifluoroacetato de 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-((Z)-but-2-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina
447	trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-((3-cloropiridin-4-il)etil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
448	trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina
449	trifluoroacetato de 6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina
454	formiato de 5-(5-cloro-2-((1R,6R)-6-(dimetilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol y formiato de 5-(5-cloro-2-((1S,6S)-6-(dimetilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

en donde la forma del compuesto es una forma de hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero, tautómero o isótopo enriquecido del mismo.

La presente solicitud proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente solicitud proporciona además un método para tratar la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3), comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto del método o uso incluye el compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, en donde la omisión del exón 4 en el pre-ARNm de ATXN3 se induce durante el proceso de corte y empalme.

Un aspecto del método o uso incluye el compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, en donde se reducen los niveles de ARNm de ATXN3.

Un aspecto del método o uso incluye el compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, en donde se reducen los niveles de proteína ATXN3.

Un aspecto de la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para su administración a un sujeto para el tratamiento de la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3), también conocida como enfermedad de Machado-Joseph (MJD).

Un aspecto de la presente descripción se refiere a la fabricación de un medicamento para el

tratamiento de la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3), también conocida como enfermedad de Machado-Joseph (MJD), en un sujeto que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. En el presente documento se describen métodos y materiales para su uso en la presente invención; también se pueden usar otros métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica.

Los materiales, métodos y ejemplos son solamente ilustrativos y no se pretende que sean limitantes. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes, secuencias, entradas en bases de datos y otras referencias mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones.

DEFINICIONES QUÍMICAS

Los términos químicos usados anteriormente y a lo largo de la descripción del presente documento, a menos que se definan específicamente de otra manera, deberán ser entendidos por un experto en la técnica con los siguientes significados indicados.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C₁₋₆" se refiere generalmente a radicales hidrocarburo saturados que tienen de uno a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada, incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo (también denominado propilo o propanilo), isopropilo, n-butilo (también denominado butilo o butanilo), isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo (también denominado pentilo o pentanilo), n-hexilo (también denominado hexilo o hexanilo), y similares. En determinados aspectos, alquilo C₁₋₆ incluye, pero sin limitación, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ y similares. Un alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por especies de sustituyentes como se describe en el presente documento, donde esté permitido por las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquenilo C₂₋₆" se refiere generalmente a radicales hidrocarburo parcialmente insaturados que tienen de dos a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada y uno o más dobles enlaces carbono-carbono en la misma, incluyendo, pero sin limitación, etenilo (también denominado vinilo), alilo, propenilo y similares. En determinados aspectos, alquenilo C₂₋₆ incluye, pero sin limitación, alquenilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₄ y similares. Un radical alquenilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido por especies de sustituyentes como se describe en el presente documento cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquinilo C₂₋₆" se refiere generalmente a radicales hidrocarburo parcialmente insaturados que tienen de dos a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono en la misma, incluyendo, pero sin limitación, etinilo (también denominado acetilenilo), propinilo, butinilo y similares. En determinados aspectos, alquinilo C₂₋₆ incluye, pero sin limitación, alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₄ y

similares. Un radical alquinilo C_{2-6} está opcionalmente sustituido por especies de sustituyentes como se describe en el presente documento cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{1-6} " se refiere generalmente a radicales hidrocarburo saturados que tienen de uno a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada de la fórmula: -O-alquilo C_{1-6} , incluyendo, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y similares. En determinados aspectos, alcoxi C_{1-6} incluye, pero sin limitación, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} y similares. Un radical alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido por especies de sustituyentes como se describe en el presente documento cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{1-6} -alquinilo C_{2-6} " se refiere a un radical de fórmula: -alquinil C_{2-6} -O-alquilo C_{1-6} , en donde en alquinilo C_{2-6} está parcial o completamente sustituido por uno o más radicales alcoxi C_{1-6} cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término "oxo" se refiere a un radical de fórmula: =O.

Como se usa en el presente documento, el término "carboxilo" se refiere a un radical de fórmula: -COOH, -C(O)OH o -CO₂H.

Como se usan en el presente documento, los términos "alcoxi C_{1-6} -carbonilo" o "CO₂-alquilo C_{1-6} " se refieren a un radical de fórmula: -COO-alquilo C_{1-6} , -C(O)O-alquilo C_{1-6} o -CO₂-alquilo C_{1-6} .

Como se usa en el presente documento, el término "carbamoilo" se refiere a un radical de fórmula: -C(O)NH₂.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalquilo C_{3-8} " se refiere generalmente a un radical hidrocarburo monocíclico, bicíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado, incluyendo, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y similares. En determinados aspectos, cicloalquilo C_{3-8} incluye, pero sin limitación, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{5-8} y similares. Un radical cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido por especies de sustituyentes como se describe en el presente documento cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere generalmente a un radical de estructura anular de átomos de carbono monocíclico, bicíclico o policíclico aromático, incluyendo, pero sin limitación, fenilo, naftilo, antracenilo, fluorenilo, azuleno, fenantrenilo y similares. Un radical arilo está opcionalmente sustituido por especies de sustituyentes como se describe en el presente documento cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere generalmente a un radical de estructura anular de átomos de carbono monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático, en el que uno o más miembros anulares de átomos de carbono se han reemplazado, cuando lo permita la estabilidad estructural, por uno o más heteroátomos, tales como un átomo de O, S o N, incluyendo, pero sin limitación, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, 1,3-tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,

piridazinilo, triazinilo, indolilo, indazolilo, indolizinilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,3-benzoxazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y similares. Un radical heteroarilo está opcionalmente sustituido en un miembro anular de átomos de carbono o nitrógeno por especies de sustituyentes como se describe en el presente documento cuando lo permitan las valencias disponibles.

En determinados aspectos, la nomenclatura para un radical heteroarilo puede diferir, tal como en los ejemplos no limitantes donde el furanilo también puede denominarse furilo, tiofenilo también puede denominarse tienilo, piridinilo también puede denominarse piridilo, benzotiofenilo también puede denominarse benzotienilo y 1,3-benzoxazolilo también puede denominarse 1,3-benzooxazolilo.

En otros determinados aspectos, el término para un radical heteroarilo también puede incluir otros regioisómeros, tal como en los ejemplos no limitantes, donde el término pirrolilo también puede incluir 2*H*-pirrolilo, 3*H*-pirrolilo y similares, el término pirazolilo también puede incluir 1*H*-pirazolilo y similares, el término imidazolilo también puede incluir 1*H*-imidazolilo y similares, el término triazolilo también puede incluir 1*H*-1,2,3-triazolilo y similares, el término oxadiazolilo también puede incluir 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo y similares, el término tetrazolilo también puede incluir 1*H*-tetrazolilo, 2*H*-tetrazolilo y similares, el término indolilo también puede incluir 1*H*-indolilo y similares, el término indazolilo también puede incluir 1*H*-indazolilo, 2*H*-indazolilo y similares, el término benzoimidazolilo también puede incluir 1*H*-benzoimidazolilo y el término purinilo también puede incluir 9*H*-purinilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere en general a un radical de estructura anular de átomos de carbono saturado o parcialmente insaturado, bicíclico o policíclico, en el que uno o más miembros anulares de átomos de carbono se han reemplazado, cuando lo permita la estabilidad estructural, por un heteroátomo, tal como un átomo de O, S o N, incluyendo, pero sin limitación, oxiranilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, triazolinilo, triazolidinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tetrazolinilo, tetrazolidinilo, piranilo, dihidro-2*H*-piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-oxazinanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo y similares. Un radical heterociclilo está opcionalmente sustituido en un miembro anular de átomos de carbono o nitrógeno por especies de sustituyentes como se describe en el presente documento cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₄-amino" se refiere a un radical de fórmula: -NH-alquilo C₁₋₄.

Como se usa en el presente documento, la expresión "halo-alquil C₁₋₄-amino" se refiere a un radical de fórmula: -NH-alquilo C₁₋₄, en donde el alquilo C₁₋₄ está parcial o completamente sustituido por uno o más átomos de halógeno cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "(alquil C₁₋₄)₂-amino" se refiere a un

radical de fórmula: $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C_{1-6} -tio" se refiere a un radical de fórmula: $-S\text{-alquilo } C_{1-6}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C_{1-6} -sulfoxilo" se refiere a un radical de fórmula: $-S(O)\text{-alquilo } C_{1-6}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C_{1-6} -sulfonilo" se refiere a un radical de fórmula: $-SO_2\text{-alquilo } C_{1-6}$.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se refiere generalmente a un radical de átomos de halógeno, incluyendo flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "halo-alquilo C_{1-6} " se refiere a un radical de fórmula: $-\text{alquil } C_{1-6}\text{-halo}$, en donde el alquilo C_{1-6} está parcial o completamente sustituido por uno o más átomos de halógeno cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término "halo-alcoxi C_{1-6} " se refiere a un radical de fórmula: $-\text{O-alquil } C_{1-6}\text{-halo}$, en donde el alquilo C_{1-6} está parcial o completamente sustituido por uno o más átomos de halógeno cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "deutero-alquilo C_{1-6} " se refiere a un radical de fórmula: $-\text{alquilo } C_{1-6}$, en donde el alquilo C_{1-6} está parcial o completamente sustituido por uno o más átomos de deuterio cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxi" se refiere a un radical de fórmula: $-\text{OH}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxi-alquilo C_{1-6} " se refiere a un radical de fórmula: $-\text{alquil } C_{1-6}\text{-OH}$, en donde el alquilo C_{1-6} está parcial o completamente sustituido por uno o más radicales hidroxi cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxi-alquínilo C_{2-6} " se refiere a un radical de fórmula: $-\text{alquínil } C_{2-6}\text{-OH}$, en donde el alquínilo C_{2-6} está parcial o completamente sustituido por uno o más radicales hidroxi cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "tio-alquilo C_{1-6} " se refiere a un radical de fórmula: $-\text{alquil } C_{1-6}\text{-SH}$, en donde el alquilo C_{1-6} está parcial o completamente sustituido por uno o más radicales $-\text{SH}$ cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{1-6} -alquínilo C_{2-6} " se refiere a un radical de fórmula $-\text{alquínil } C_{2-6}\text{-alcoxi } C_{1-6}$, en donde el alquínilo C_{2-6} está parcial o completamente sustituido por uno o más radicales hidroxi cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión " $(\text{CH}_3)_3\text{Si-alquínilo } C_{2-6}$ " se refiere a un radical de la fórmula $-\text{alquínil } C_{2-6}\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heteroaril-alquínilo C_{2-6} " se refiere a un radical de fórmula $\text{alquínil } C_{2-6}\text{-heteroarilo}$.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituyente" se refiere a las variables

posicionales en los átomos de una molécula central que se sustituyen en una posición de átomo designada, reemplazando uno o más hidrógenos en el átomo designado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Un experto en la técnica debe tener en cuenta que cualquier carbono, así como heteroátomo con valencias que parecen no estar satisfechas como se describe o se muestra en el presente documento, se supone que tiene un número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias descritas o mostradas. En determinados casos, uno o más sustituyentes que tienen un doble enlace (por ejemplo, "oxo" u " $=O$ ") como punto de unión pueden describirse, mostrarse o enumerarse en el presente documento dentro de un grupo de sustituyentes, en donde la estructura solo puede mostrar un enlace sencillo como punto de unión con la estructura central de Fórmula (I). Un experto en la técnica entenderá que, aunque solo se muestre un enlace sencillo, se pretende un doble enlace para esos sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, la expresión "y similares", con referencia a las definiciones de términos químicos proporcionados en el presente documento, significa que las variaciones en las estructuras químicas se podrían esperar por un experto en la técnica incluyen, sin limitación, isómeros (incluyendo isómeros estructurales de cadena, de ramificación o posicionales), hidratación de sistemas anulares (incluyendo saturación o insaturación parcial de estructuras anulares monocíclicas, bicíclicas o policíclicas) y todas las demás variaciones cuando lo permitan las valencias disponibles, que den como resultado un compuesto estable.

Para los propósitos de esta descripción, cuando una o más variables de sustituyentes para un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, incluyen funcionalidades incorporadas en un compuesto de Fórmula (I), cada funcionalidad que aparece en cualquier ubicación dentro del compuesto divulgado puede seleccionarse independientemente, y según sea apropiado, estar independiente y/u opcionalmente sustituida.

Como se usan en el presente documento, las expresiones "seleccionado independientemente", o "cada uno seleccionado" se refieren a variables funcionales en una lista de sustituyentes que pueden aparecer más de una vez en la estructura de Fórmula (I), y el patrón de sustitución en cada aparición es independiente del patrón en cualquier otra aparición. Además, se entiende que el uso de una variable sustituyente genérica en cualquier fórmula o estructura para un compuesto descrito en el presente documento incluye el reemplazo del sustituyente genérico por sustituyentes de especies que se incluyen dentro del género en particular, por ejemplo, arilo puede reemplazarse por fenilo o naftalenilo y similares, y que el compuesto resultante debe incluirse dentro del alcance de los compuestos descritos en el presente documento.

Como se usan en el presente documento, las expresiones "cada caso de" o "en cada caso, cuando está presente", cuando se usan precediendo a una expresión tal como "...cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo y heterociclil-alquilo C_{1-4} ", pretenden referirse a los sistemas anulares cicloalquilo C_{3-10} , arilo, heteroarilo

y heterociclilo cuando cada uno está presente en solitario o como un sustituyente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con las variables, grupos, radicales o restos de sustituyentes especificados.

Como se usa en el presente documento, el término "D" se refiere a un átomo de deuterio.

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión "enriquecido con isótopos" significa compuestos de Fórmula I, o una forma de los mismos, que son idénticos a los que se enumeran en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en
- 10 compuestos de Fórmula I, o una forma de los mismos descritos en el presente documento, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como H^2 , H^3 , C^{13} , C^{14} , N^{15} , O^{18} , O^{17} , P^{31} , P^{32} , S^{35} , F^{18} , Cl^{35} y Cl^{36} , respectivamente, cada uno de los cuales también está dentro del alcance de esta descripción.

FORMAS DE COMPUESTOS

- 15 Como se usa en el presente documento, el término "forma" significa un compuesto de Fórmula (I) que tiene una forma seleccionada del grupo que consiste en un ácido libre, base libre, sal, hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y forma de tautómero del mismo.

En determinados aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es un ácido libre, base libre o sal del mismo.

- 20 En determinados aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es una sal del mismo.

En determinados aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es un estereoisómero, racemato, enantiómero o diastereómero del mismo.

- 25 En determinados aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es un tautómero del mismo.

En determinados aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es una forma farmacéuticamente aceptable.

En determinados aspectos descritos en el presente documento, el compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, se aísla para su uso.

- 30 Como se usa en el presente documento, el término "aislado" significa el estado físico de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, después de haber sido aislado y/o purificado a partir de un proceso de síntesis (por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción) o fuente natural o combinación de los mismos de acuerdo con un proceso o procesos de aislamiento o purificación descritos en el presente documento o que sean bien conocidos por el experto en la técnica (por
- 35 ejemplo, cromatografía, recristalización y similares) con suficiente pureza para caracterizarse por técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien conocidas por el experto en la técnica.

Como se usa en el presente documento, el término "protegido" significa que un grupo funcional

en un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, está en una forma modificada para evitar reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los expertos en la técnica reconocerán los grupos protectores adecuados, así como también pueden dirigirse a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T.W. Greene *et al*,
 5 *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, fenol, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo o fenol incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo, bencilo sustituido, metilo, metoximetanol y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares.
 10 Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen alquil, aril o arilalquil ésteres. En determinados casos, el grupo protector también puede ser una resina polimérica, tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo. Los grupos protectores pueden añadirse o retirarse de acuerdo con técnicas convencionales, que se conocen bien por el experto en la técnica y se describen en el presente documento. Los expertos en la técnica también entenderán que, aunque
 15 dichos derivados protegidos de compuestos descritos en el presente documento pueden no poseer actividad farmacológica como tal, se pueden administrar a un sujeto y después metabolizarse en el organismo para formar compuestos descritos en el presente documento que son farmacológicamente activos. Tales derivados se pueden describir, por lo tanto, como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen dentro del alcance del uso descrito
 20 en el presente documento.

Uno o más compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y la descripción del presente documento pretende incluir tanto formas solvatadas como no solvatadas.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa una asociación física de un compuesto descrito en el presente documento con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física comporta unos grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En determinados casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Como se usa en el
 30 presente documento, "solvato" incluye solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "hidrato" significa un solvato en donde la molécula disolvente es agua.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales, que se pretenden incluir dentro del
 35 alcance de esta descripción. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, en el presente documento incluye referencia a formas de sal del mismo, a menos que se indique lo contrario. El término "sal" o "sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con

bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, contiene tanto un resto básico, tal como, sin limitación, un resto amina y un resto ácido, tales como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y estos se incluyen dentro del término "sal" o "sales" como se usa en el presente documento.

La expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en el presente documento, significa aquellas sales de compuestos descritos en el presente documento que son seguras y eficaces (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) para su uso en mamíferos y que poseen actividad biológica, aunque también son útiles otras sales. Pueden formarse sales de los compuestos de la Fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen una o más sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos descritos en el presente documento. Los aspectos particulares de sales de adición de ácidos incluyen, pero sin limitación, sales acetato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, cloruro, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gentisinato, gluconato, glucaronato, glutamato, yoduro, isonicotinato, lactato, maleato, metanosulfonato, naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, pantotenato, fosfato, propionato, sacarato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato (también conocido como tosilato), trifluoroacetato y similares. Determinados aspectos particulares de sales de adición de ácidos incluyen cloruro o dicloruro.

Además, los ácidos que, generalmente, se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se analizan, por ejemplo, por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *et al.*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D. C. en su sitio web). Estas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia a las mismas.

Las sales básicas adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales de aluminio, amonio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc.

Todas estas sales de ácidos y sales de bases pretenden incluirse dentro del alcance de las sales farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento. Además, todas estas sales de ácidos y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de esta descripción.

Los compuestos de Fórmula (I) y formas de los mismos, pueden existir además en una forma tautomérica. Todas estas formas tautoméricas se contemplan y pretenden incluirse dentro del alcance de los compuestos de Fórmula (I), o una forma de los mismos, como se describe en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula (I), o una forma de los mismos, pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. La presente descripción pretende incluir todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I) así como mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden incluir uno o más centros quirales, y como tales pueden existir en forma de mezclas racémicas (*R/S*) o en forma de enantiómeros y diastereómeros sustancialmente puros. Los compuestos también pueden existir como enantiómeros sustancialmente puros (*R*) o (*S*) (cuando está presente un centro quiral). En un aspecto particular, los compuestos descritos en el presente documento son isómeros (*S*) y pueden existir en forma de composiciones enantioméricamente puras que comprenden sustancialmente sólo el isómero (*S*). En otro aspecto particular, los compuestos descritos en el presente documento son isómeros (*R*) y pueden existir en forma de composiciones enantioméricamente puras que comprenden sustancialmente sólo el isómero (*R*). Como reconocerá un experto en la técnica, cuando está presente más de un centro quiral, los compuestos descritos en el presente documento también pueden existir en forma de un isómero (*R,R*), (*R,S*), (*S,R*) o (*S,S*), como se define en las Recomendaciones de Nomenclatura de la *IUPAC*.

Como se usa en el presente documento, el término "quiral" se refiere a un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos. Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen de forma general el S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o *R* y *S*, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración se clasifican de acuerdo con la regla de secuencia de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn *et al.* Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511).

Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente puro" se refiere a compuestos que consisten sustancialmente en un solo isómero en una cantidad superior o igual al 90 %, en una cantidad superior o igual al 92 %, en una cantidad superior o igual al 95 %, en una cantidad superior o igual al 98 %, en una cantidad superior o igual al 99 %, o en una cantidad igual al 100 % del isómero individual.

En un aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, es una forma de enantiómero sustancialmente puro (*S*) presente en una cantidad superior o igual al 90 %, en una cantidad superior o igual al 92 %, en una cantidad superior o igual al 95 %, en una cantidad superior o igual al 98 %, en una cantidad superior o igual al 99 %, o en una cantidad igual al 100 %.

En un aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, es una forma de enantiómero sustancialmente puro (*R*) presente en una cantidad superior o igual al 90 %, en una cantidad superior o igual al 92 %, en una cantidad superior o igual al 95 %, en una cantidad superior o igual al 98 %, en una cantidad superior o igual al 99 %, o en una cantidad igual al 100 %.

Como se usa en el presente documento, un "racemato" es cualquier mezcla de formas isométricas que no sean "enantioméricamente puras", incluyendo mezclas tales como, sin limitación, en una relación de aproximadamente 50/50, aproximadamente 60/40, aproximadamente 70/30 o aproximadamente 80/20.

Además, la presente descripción incluye todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas *cis* y *trans*, así como las mezclas, se incluyen dentro del alcance de la descripción. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar usando una columna de HPLC quiral u otros métodos cromatográficos conocidos por los expertos en la técnica. Los enantiómeros también se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro de un ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta descripción.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir gracias a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de esta descripción, ya que son isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). Los estereoisómeros individuales de los compuestos descritos en el presente documento pueden, por ejemplo, estar sustancialmente exentos de otros isómeros, o pueden estar presentes en una mezcla racémica, como se ha descrito anteriormente.

El uso de los términos "sal", "solvato" y similares, pretende aplicarse igualmente a enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales o racematos de los presentes compuestos.

Los nombres químicos se obtuvieron usando la función de denominación de estructuras del software ChemDraw® versión 20.1.1 proporcionada por PerkinElmer Informatics, Inc. y, en general, cumplen con las recomendaciones de la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) sobre la nomenclatura de la química orgánica y las reglas del índice CAS. Los nombres químicos pueden tener solo paréntesis o pueden tener paréntesis y corchetes. Los descriptores estereoquímicos también pueden ubicarse en diferentes ubicaciones dentro del propio nombre, dependiendo de la convención de denominación. Un experto en la técnica reconocerá estas variaciones de formato y

entenderá que proporcionan la misma estructura química.

USOS DE COMPUESTOS

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar una enfermedad en un sujeto que lo necesite. Como se usan en el presente documento, Los términos "sujeto" o "paciente" se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos. Por ejemplo, ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos, primates y seres humanos. En algunos aspectos, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo. En algunos aspectos, la dosificación del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada a un sujeto o individuo es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 g, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 1 mg a 50 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) la prevención de la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno, pero aún no experimenta ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) la inhibición de la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (3) la mejora de la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tal como reducir la gravedad de la enfermedad o reducir o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad.

La presente solicitud proporciona un método para tratar la SCA3 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento (es decir, un compuesto de Fórmula (I)).

También se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad causada por expansiones de repeticiones anómalas en el gen ATXN3 que da como resultado una proteína ATXN3 mutante que posee una expansión polyQ, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento (es decir, un compuesto de Fórmula (I)).

También se proporcionan en este documento métodos para reducir la proteína mutante ATXN3 en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto proporcionado en el presente documento (es decir, un compuesto de Fórmula (I)).

En algunos aspectos de los métodos proporcionados en el presente documento, el compuesto se selecciona del grupo de compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 También se proporcionan en el presente documento métodos para inducir la omisión de exón en el pre-ARNm de *ATXN3* mutante en un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo.

También se proporcionan en el presente documento métodos para inducir la omisión de exón en el pre-ARNm de *ATXN3* mutante en una célula, que comprenden poner en contacto una célula (por ejemplo, *ex vivo* o *in vivo*) con un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo.

También se proporcionan en el presente documento métodos para inducir la omisión de exón en el pre-ARNm de *ATXN3* mutante en un gen que comprenden poner en contacto el gen (por ejemplo, en una célula o sujeto que expresa el gen) con un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo.

15 También se proporcionan en el presente documento métodos para inducir la omisión del exón 4 en el pre-ARNm de *ATXN3* mutante en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto Fórmula (I), o una forma del mismo.

También se proporcionan en el presente documento métodos para inducir la omisión del exón 4 en el pre-ARNm de *ATXN3* mutante en una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula (por ejemplo, *ex vivo* o *in vivo*) con un compuesto Fórmula (I), o una forma del mismo, con el

20 sujeto. También se proporcionan en el presente documento métodos para inducir la omisión del exón 4 en el pre-ARNm de *ATXN3* mutante en un gen que comprenden poner en contacto el gen (por ejemplo, en una célula o sujeto que expresa el gen) con un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo.

25 También se proporcionan en el presente documento métodos para producir *ATXN3* $\Delta E4$ en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto Fórmula (I), o una forma del mismo.

También se proporcionan en el presente documento métodos para producir *ATXN3* $\Delta E4$ en una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula (por ejemplo, *ex vivo* o *in vivo*) con un compuesto Fórmula (I), o una forma del mismo, con el sujeto.

También se proporcionan en el presente documento métodos para producir *ATXN3* $\Delta E4$ en un gen que comprenden poner en contacto el gen (por ejemplo, en una célula o sujeto que expresa el gen) con un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo.

35 También se proporcionan en el presente documento métodos para disminuir el ARNm de *ATXN3* mutante en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo. Por ejemplo, dichos métodos incluyen disminuir la concentración de ARNm de *ATXN3* mutante en muestras de suero del sujeto.

En algunos aspectos, el ARNm de *ATXN3* mutante se puede medir en el suero, por ejemplo,

en muestras de sangre obtenidas del sujeto antes de la administración de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, y en muestras de sangre obtenidas del sujeto después de la administración de un compuesto como se proporciona en el presente documento. En algunos aspectos, las muestras de sangre obtenidas del sujeto tras la administración se obtienen después de un día, dos días, tres días, cuatro días, cinco días, seis días, siete días, ocho días, nueve días, diez días, catorce días, veintiún días, veintiocho días y/o treinta días de administración del compuesto tal como se proporciona en el presente documento. Véanse, por ejemplo, F.B. Axelrod *et al.*, *Pediatr Res* (2011) 70(5): 480-483; y R.S. Shetty *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2011) 20(21): 4093-4101, ambos de los cuales se incorporan por referencia en su totalidad.

Además, en el presente documento se proporciona un método para disminuir el ARNm de *ATXN3* mutante en una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula (por ejemplo, *ex vivo* o *in vivo*) con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma de sal del mismo. La cantidad de ARNm de *ATXN3* mutante en la célula tratada se disminuye con respecto a una célula en un sujeto en ausencia de un compuesto proporcionado en el presente documento. El método para disminuir la cantidad de ARNm de *ATXN3* mutante en una célula puede realizarse poniendo en contacto la célula con un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, *in vitro*, disminuyendo así la cantidad de ARNm de *ATXN3* mutante de una célula *in vitro*. Los usos de tal método *in vitro* para disminuir la cantidad de ARNm de *ATXN3* mutante incluyen, pero sin limitación, el uso en un ensayo de cribado (por ejemplo, en donde un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, se usa como control positivo o estándar en comparación con un compuesto o compuestos de actividad o potencia desconocidas para disminuir la cantidad de ARNm de *ATXN3* mutante).

En algunos aspectos, la cantidad de ARNm de *ATXN3* mutante se disminuye en una célula seleccionada del grupo que consiste en una célula pulmonar, una célula muscular, una célula hepática, una célula cardíaca, una célula cerebral, una célula de riñón, un esplenocito y una célula nerviosa (por ejemplo, una célula del nervio ciático o una célula del nervio trigémino), o cualquier combinación de las mismas. En algunos aspectos de lo mismo, la cantidad de ARNm de *ATXN3* mutante se disminuye en el plasma.

El método para disminuir el ARNm de *ATXN3* mutante en una célula puede realizarse, por ejemplo, poniendo en contacto una célula, (por ejemplo, una célula pulmonar, una célula muscular, una célula hepática, una célula cardíaca, una célula cerebral, una célula de riñón, un esplenocito o una célula nerviosa), con un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, *in vivo*, disminuyendo así la cantidad de ARNm de *ATXN3* mutante en un sujeto *in vivo*. El contacto se logra haciendo que un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, esté presente en un sujeto en una cantidad eficaz para lograr una disminución de la cantidad de ARNm de *ATXN3* mutante. Esto puede conseguirse, por ejemplo, administrando a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo. Los usos de tal método *in vivo* para disminuir la cantidad de ARNm de *ATXN3* mutante incluyen, pero sin limitación, el uso en métodos de tratamiento de una enfermedad o afección, en donde una disminución en la cantidad de ARNm de *ATXN3* mutante es beneficiosa.

En algunos aspectos de lo mismo, la cantidad de ARNm de *ATXN3* mutante se disminuye en una célula seleccionada del grupo que consiste en una célula pulmonar, una célula muscular, una célula hepática, una célula cardíaca, una célula cerebral, una célula de riñón, un esplenocito y una célula nerviosa (por ejemplo, una célula del nervio ciático o una célula del nervio trigémino), o cualquier combinación de las mismas, por ejemplo, en un sujeto que padece SCA3. El método se realiza preferentemente administrando una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, a un sujeto que padece SCA3.

También se proporcionan en el presente documento métodos para disminuir la expresión de la proteína *ATXN3* mutante en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, dichos métodos incluyen disminuir la expresión de la proteína *ATXN3* mutante en muestras de suero del sujeto. Además, en el presente documento se proporcionan métodos para disminuir el porcentaje medio de expresión de la proteína *ATXN3* mutante en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo.

También se proporcionan en el presente documento métodos para disminuir la expresión de la proteína *ATXN3* mutante en una célula (por ejemplo, *ex vivo* o *in vivo*), comprendiendo el método poner en contacto la célula con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo. En algunos aspectos, el método es un método *in vitro*. En algunos aspectos, el método es un método *in vivo*. En algunos aspectos, la cantidad de expresión de la proteína *ATXN3* mutante se disminuye en una célula seleccionada del grupo que consiste en una célula pulmonar, una célula muscular, una célula hepática, una célula cardíaca, una célula cerebral, una célula de riñón, un esplenocito y una célula nerviosa (por ejemplo, una célula del nervio ciático o una célula del nervio trigémino), o cualquier combinación de las mismas. En algunos aspectos de lo mismo, la cantidad de expresión de la proteína *ATXN3* mutante se disminuye en el plasma.

También se proporcionan en el presente documento métodos para disminuir el nivel de proteína *ATXN3* mutante en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo. Por ejemplo, dichos métodos incluyen disminuir el nivel de proteína *ATXN3* mutante en muestras de suero del sujeto. Además, en el presente documento se proporcionan métodos para disminuir el porcentaje medio de nivel de proteína *ATXN3* mutante en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo.

También se proporcionan en el presente documento métodos para disminuir el nivel de proteína *ATXN3* mutante en una célula (por ejemplo, *ex vivo* o *in vivo*), comprendiendo el método poner en contacto la célula con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo.

En algunos aspectos, el método es un método *in vitro*. En algunos aspectos, el método es un método *in vivo*. En algunos aspectos, la cantidad de proteína *ATXN3* mutante disminuye en una célula

seleccionada del grupo que consiste en una célula pulmonar, una célula muscular, una célula hepática, una célula cardíaca, una célula cerebral, una célula de riñón, un esplenocito y una célula nerviosa (por ejemplo, una célula del nervio ciático o una célula del nervio trigémino), o cualquier combinación de las mismas. En algunos aspectos de lo mismo, la cantidad de proteína ATXN3 mutante disminuye en el plasma.

En algunos aspectos, uno o más de los compuestos de Fórmula (I), o una forma de los mismos, pueden administrarse a un sujeto que lo necesite junto con al menos un agente farmacéutico adicional.

Los ejemplos adicionales de agentes farmacéuticos adicionales adecuados para su uso junto con los compuestos de la presente solicitud para el tratamiento de enfermedades proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, antioxidantes, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores u otros agentes tales como anticuerpos terapéuticos. En algunos aspectos, los compuestos de Fórmula (I), o una forma de los mismos, pueden administrarse a un sujeto que lo necesite junto con al menos un agente farmacéutico adicional para el tratamiento de la SCA3.

Cuando se emplean como agente terapéutico, los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica; por lo tanto, los métodos descritos en el presente documento pueden incluir administrar una composición farmacéutica. Estas composiciones se pueden preparar tal como se describe en el presente documento o en otra parte, se pueden administrar mediante una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y sobre la zona que se va a tratar. La administración puede ser pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral puede incluir, pero sin limitación, inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular; o administración intracraneal, (por ejemplo, intratecal, intraocular, o intraventricular). La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. En algunos aspectos, los compuestos proporcionados en el presente documento son adecuados para la administración oral y parenteral. En algunos aspectos, los compuestos proporcionados en el presente documento son adecuados para administración oral. En algunos aspectos, los compuestos proporcionados en el presente documento son adecuados para administración parenteral. En algunos aspectos, los compuestos proporcionados en el presente documento son adecuados para administración intravenosa. En algunos aspectos, los compuestos proporcionados en el presente documento son adecuados para administración transdérmica (por ejemplo, administración usando un parche o microaguja). Las composiciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos (por ejemplo, normales o electroestimulados), ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, junto con uno o más portadores (excipientes) farmacéuticamente aceptables. Al fabricar las composiciones proporcionadas en el presente documento, el principio activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como en un medio sólido o líquido), ungüentos, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes apropiados incluyen, sin limitación, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente, sin limitación, agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; agentes saporíferos o combinaciones de los mismos.

El compuesto activo puede ser eficaz a lo largo de un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá que la cantidad de compuesto a administrar y la pauta de administración se determinarán habitualmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del sujeto individual, la gravedad de los síntomas del sujeto y similares.

En otro aspecto, la relación de concentración-efecto biológico observada con respecto a un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, indica una concentración plasmática objetivo que varía de aproximadamente 0,001 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a aproximadamente 50 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, de aproximadamente 0,01 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a aproximadamente 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, de aproximadamente 0,05 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a aproximadamente 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, o de aproximadamente 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a aproximadamente 5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Para conseguir estas concentraciones en plasma, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a dosis que varían, tales como, por ejemplo, sin limitación, de 1,0 ng a 10.000 mg.

En un aspecto, la dosis administrada para conseguir una concentración plasmática objetivo puede administrarse basándose en factores específicos del sujeto o paciente, en donde las dosis administradas en una base en peso pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 3500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 3000 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 2500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 2000 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 1500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a

[illegible]

aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día.

Las cantidades eficaces para un sujeto determinado pueden determinarse mediante una experimentación rutinaria que esté dentro de la capacidad y el criterio de un médico o un profesional experto en la técnica a la luz de factores relacionados con el sujeto. La dosificación y la administración pueden ajustarse para proporcionar niveles suficientes del uno o más agentes activos o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen el cribado genético, la gravedad de la patología, el estado de avance de la enfermedad, la salud general del sujeto, la etnia, la edad, el peso, el género, la dieta, la hora del día y la frecuencia de administración, la una o más combinaciones de fármacos, sensibilidad a las reacciones, experiencia con otras terapias y tolerancia/respuesta a la terapia.

La dosis administrada para alcanzar una concentración plasmática objetivo eficaz puede administrarse por vía oral una vez (una vez en un período de aproximadamente 24 horas; es decir, "c.d."), dos veces (una vez en un período de aproximadamente 12 horas; es decir, "2.v.d." o "c.12h"), tres veces (una vez en un periodo de aproximadamente 8 horas; es decir, "3.v.d." o "c.8h"), o cuatro veces (una vez en un período de aproximadamente 6 horas; es decir, "c.6.h.", "4.v.d." o "c.6h") al día.

En determinados aspectos, la dosis administrada para alcanzar una concentración plasmática diana eficaz también se puede administrar en una sola dosis, en dosis divididas o en dosis continuas para un paciente o sujeto que tiene un peso en el intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 kg (pudiendo ajustarse la dosis para pacientes o sujetos por encima o por debajo de este intervalo, particularmente niños de menos de 40 kg). Se espera que el sujeto adulto típico tenga un peso medio en un intervalo de aproximadamente 70 kg. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada pueden administrarse cada 2, 3 o 4 días, una vez a la semana o una vez cada dos semanas, dependiendo de la semivida y la tasa de eliminación de la formulación particular.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden administrarse al sujeto a través de cualquier vía de suministro farmacológico conocida en la técnica. Los ejemplos no limitantes incluyen las vías de administración oral, ocular, rectal, bucal, tópica, nasal, sublingual, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa (bolo e infusión), intracerebral y pulmonar.

En otro aspecto, la dosis administrada puede ajustarse basándose en una forma farmacéutica descrita en el presente documento formulada para su suministro a razón de aproximadamente 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,60, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 3,0, 5,0, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 o 4000 mg/día.

Para cualquier compuesto, la cantidad eficaz se puede estimar inicialmente en ensayos de cultivos celulares o en modelos animales pertinentes, tales como un modelo de ratón, cobaya, chimpancé, tití o tamarino. También pueden usarse modelos animales pertinentes para determinar el

intervalo de concentración y la vía de administración adecuados. Esta información puede usarse después para determinar las dosis y vías de administración útiles en seres humanos. La toxicidad y la eficacia terapéutica se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población) y DL_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico, y se puede expresar como la relación DL_{50}/DE_{50} . En determinados aspectos, la cantidad eficaz es tal que se consigue un gran índice terapéutico. En aspectos particulares adicionales, la dosificación está dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen una DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

Otro aspecto incluido dentro del alcance de la presente descripción es el uso de productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento. Tales productos pueden ser resultado, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procedimientos enzimáticos. Por consiguiente, la descripción incluye el uso de compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto descrito en el presente documento con el tejido de un mamífero o con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Tales productos se identifican típicamente preparando un compuesto radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de Fórmula (I), administrando el compuesto radiomarcado en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un mamífero tal como una rata, ratón, cobaya, perro, mono o ser humano, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (típicamente de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 30 horas) e identificando los productos de conversión metabólica de la orina, bilis, sangre u otras muestras biológicas. Los productos de conversión se aíslan fácilmente ya que están "radiomarcados" en virtud de estar enriquecidos isotópicamente (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo, por análisis de MS o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se puede realizar de la misma forma que en los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos para los expertos en la técnica. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos descritos en el presente documento, incluso si no poseen actividad biológica propia.

COMPUESTOS Y PREPARACIÓN

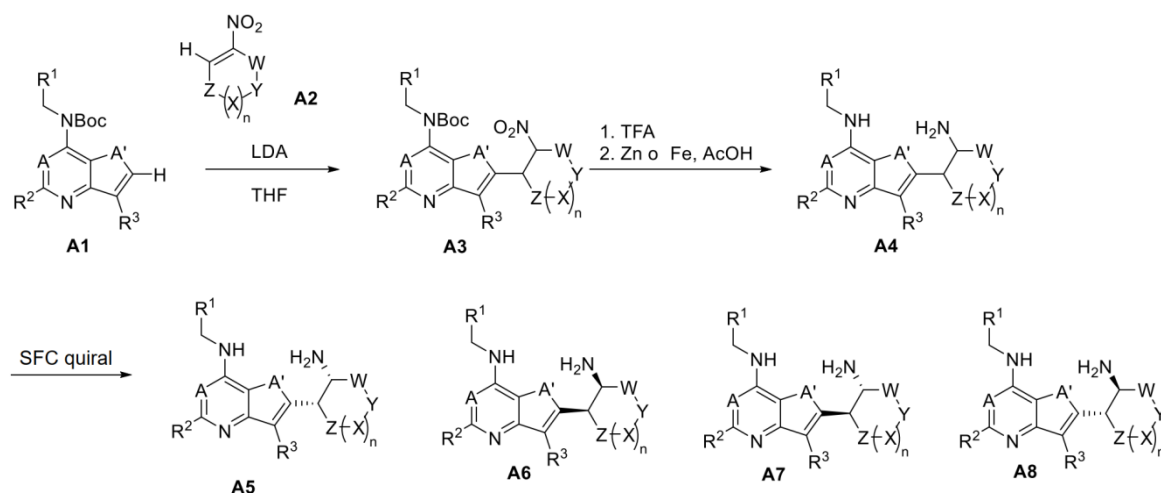
En el presente documento se proporcionan ejemplos de compuestos representativos abarcados por la presente invención y dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y preparaciones a continuación se proporcionan para permitir que los expertos en la técnica comprendan y pongan en práctica la presente invención con mayor claridad. No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino simplemente como ilustrativos y representativos de la misma.

EJEMPLOS SINTÉTICOS GENERALES

Como se divulga en el presente documento, los métodos para preparar los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos descritos en el presente documento usan comúnmente una metodología sintética conocida convencional. Muchos de los materiales de partida están disponibles en el mercado o se pueden preparar en los ejemplos sintéticos específicos que figuran a continuación, usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. También se pueden emprender transformaciones funcionales para modificar sustituyentes cuando sea químicamente factible y se considere que están incluidas dentro del alcance de los esquemas generales y del conocimiento de un experto en la técnica. Los compuestos de Fórmula (I), o una forma de los mismos, se pueden preparar como se describe en los siguientes esquemas. Dependiendo de la naturaleza de los grupos representados en los esquemas a continuación, los compuestos finales o sus precursores pueden elaborarse aún más usando los métodos sintéticos estándar ya conocidos.

Esquema A:

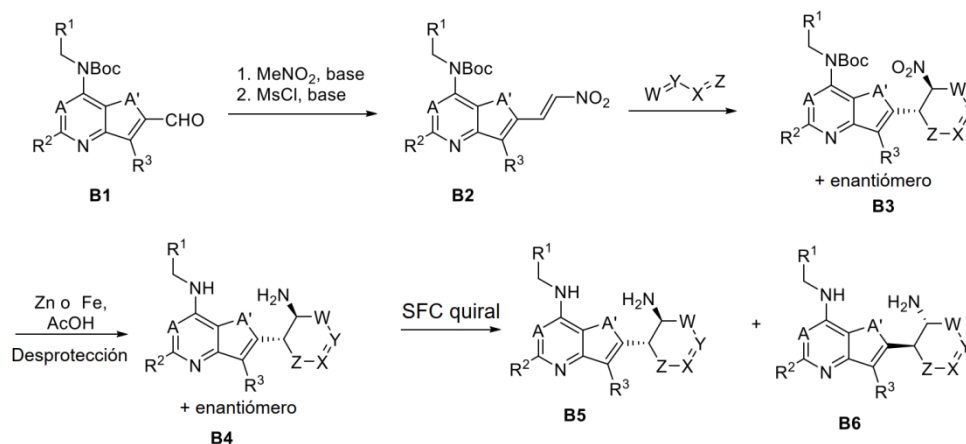
Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el Esquema A a continuación.



El compuesto **A1** con los átomos A y A', así como los sustituyentes R¹, R² y R³ opcionalmente sustituidos se pueden hacer reaccionar con la nitroolefina cíclica **A2** en presencia de una base fuerte (tal como LDA y similares) en un disolvente adecuado (tal como THF y similares) a una temperatura apropiada, tal como -78 °C para dar **A3**. La desprotección puede realizarse mediante tratamiento con un ácido (tal como HCl en dioxano o TFA y similares) seguido de reducción usando Zn o Fe metálico en presencia de ácido (tal como ácido acético y similares) para dar **A4**. Puede usarse SFC quiral para separar los diastereómeros individuales **A5**, **A6**, **A7** y **A8**.

Esquema B:

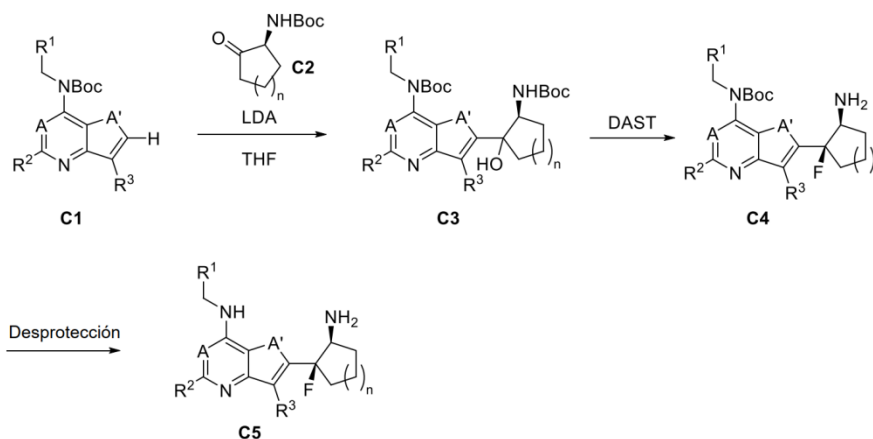
Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el Esquema B a continuación.



El compuesto **B1** con los átomos A y A', así como los sustituyentes R¹, R² y R³ opcionalmente sustituidos se puede hacer reaccionar con nitrometano en presencia de una base (tal como NaOH y similares) seguida de deshidratación con MsCl en presencia de una base adecuada (tal como TEA y similares) para dar la nitroolefina **B2**. La reacción de Diels-Alder con una olefina opcionalmente sustituida en un disolvente adecuado (tal como tolueno y similares) a una temperatura apropiada (tal como 100 °C) proporciona **B3**. La reducción con Zn o Fe metálico en presencia de un ácido (tal como AcOH y similares) seguida de la desprotección del grupo protector si es necesario proporciona **B4**. La separación por SFC quiral proporciona **B5** y **B6**.

Esquema C:

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el Esquema C a continuación.

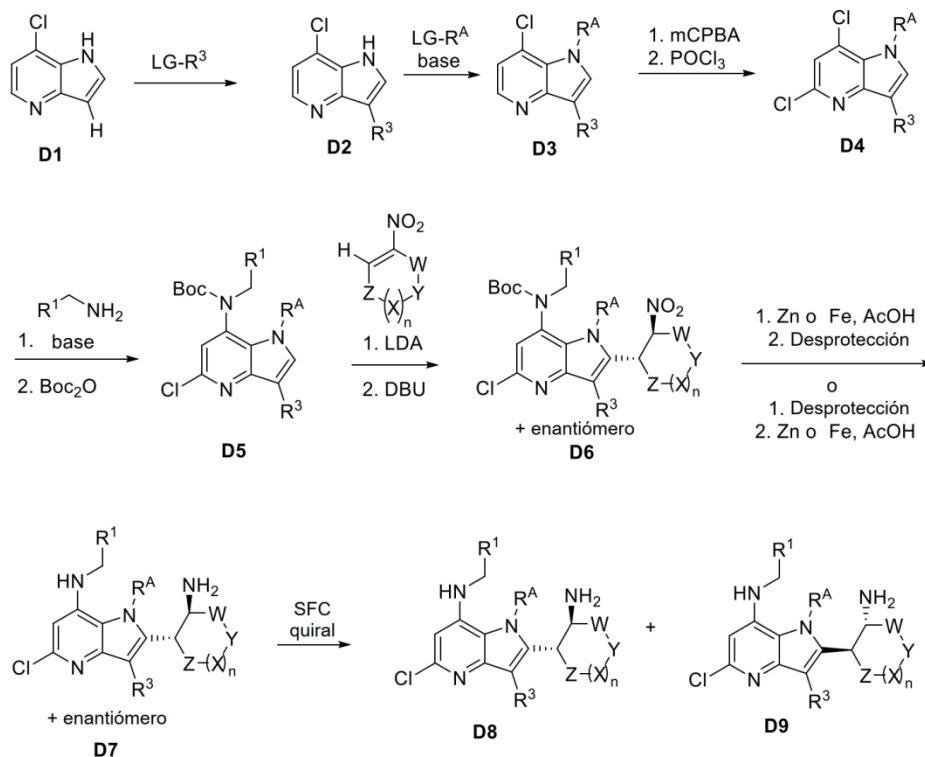


El compuesto **C1** con los átomos A y A', así como los sustituyentes R¹, R² y R³ opcionalmente sustituidos se pueden hacer reaccionar con α-amino cetona **C2** en presencia de una base fuerte (tal como LDA y similares) en un disolvente adecuado (tal como THF y similares) a una temperatura apropiada, tal como -78 °C para dar **C3**. El tratamiento con un reactivo de desoxifluoración (tal como DAST y similares) en un disolvente adecuado (tal como DCM y similares) proporciona **C4**. La desprotección puede lograrse mediante el tratamiento con un ácido (tal como HCl en dioxano o TFA y

similares) para suministrar **C5**.

Esquema D:

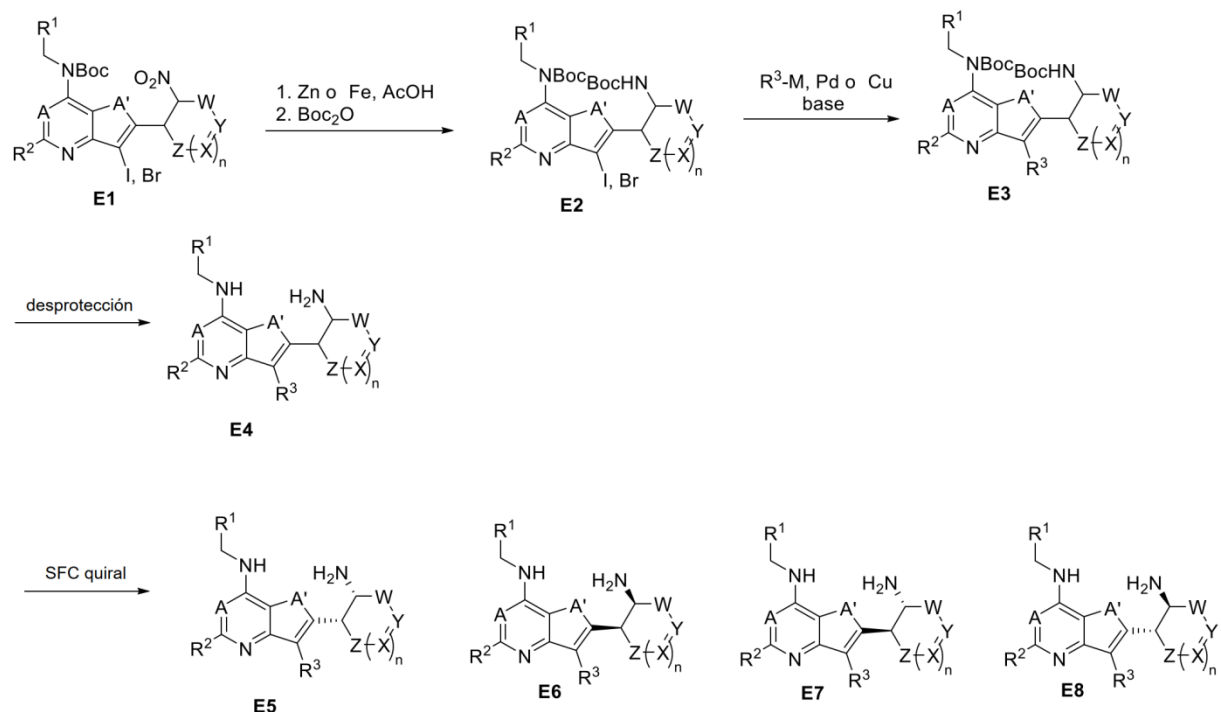
Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el Esquema D a continuación.



El azaindol **D1** se puede hacer reaccionar con un electrófilo apropiado (tal como NBS y similares) para suministrar **D2** opcionalmente sustituido. El azaindol **D2** opcionalmente sustituido se puede tratar con un electrófilo apropiado (tal como MeI y similares) en presencia de una base adecuada (tal como Cs_2CO_3 y similares) para proporcionar **D3**. La reacción con un oxidante apropiado (tal como mCPBA y similares) seguido de un tratamiento con un reactivo de desoxicloración (tal como POCl_3 y similares) a una temperatura apropiada (tal como 110°C) proporciona la cloropiridina **D4**. El compuesto **D4** se puede tratar con una aril/heteroarilmetilamina opcionalmente sustituida en presencia de una base (tal como TEA y similares) usando un disolvente adecuado (tal como DMSO y similares) a una temperatura apropiada seguido de protección con Boc_2O en presencia de una base (tal como TEA y similares) para proporcionar el intermedio **D5**. El compuesto **D5** con los sustituyentes R^1 , R^A y R^3 opcionalmente sustituidos se puede hacer reaccionar con una nitroolefina cíclica en presencia de una base fuerte (tal como LDA y similares) en un disolvente adecuado (tal como THF y similares) a una temperatura apropiada, tal como -78°C seguido de tratamiento con una base apropiada (tal como DBU y similares) para dar **D6**. La desprotección puede realizarse mediante tratamiento con un ácido (tal como HCl en dioxano o TFA y similares) seguido de reducción usando Zn o Fe metálico en presencia de ácido (tal como ácido acético y similares) para suministrar **D7**. Puede usarse SFC quiral para separar los enantiómeros individuales **D8** y **D9**.

Esquema E:

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el Esquema E a continuación.



- 5 La reducción de **E1**, que tiene los átomos A y A', así como los sustituyentes R¹, R² y R³ opcionalmente sustituidos, con Zn o Fe metálico en presencia de un ácido apropiado (tal como AcOH o similares) seguida de la reacción con Boc₂O suministra **E2**. El compuesto **E2** puede convertirse en **E3** a través de la reacción con una especie organometálica funcionalizada apropiadamente en presencia de un catalizador (tal como Pd(dppf)Cl₂ y similares) y una base (tal como TEA y similares). El
- 10 compuesto **E3** puede desprotegerse con un ácido apropiado (TFA o HCl y similares) para proporcionar **E4**. A continuación, puede usarse SFC quiral para separar los diastereómeros individuales **E5**, **E6**, **E7** y **E8**.

EJEMPLOS SINTÉTICOS ESPECÍFICOS

- 15 Para describir con más detalle y ayudar a la comprensión, los siguientes ejemplos no limitantes se ofrecen para ilustrar con más detalle el alcance de los compuestos descritos en el presente documento y no debe considerarse que limiten específicamente su alcance. Tales variaciones de los compuestos descritos en el presente documento que pueden ser conocidas actualmente o desarrollarse más adelante, cuya determinación estaría dentro del ámbito de competencia de un experto en la técnica, se consideran incluidas dentro del alcance de los compuestos como se
- 20 describen en el presente documento y como se reivindican en lo sucesivo en el presente documento. Estos ejemplos ilustran la preparación de determinados compuestos. Los expertos en la técnica entenderán que las técnicas descritas en estos ejemplos representan técnicas, como las descritas por los expertos en la técnica, que funcionan bien en la práctica sintética, y por lo tanto constituyen modos

preferidos para la práctica de las mismas. Sin embargo, debe apreciarse que los expertos en la técnica deben, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden realizar muchos cambios en los métodos específicos que se divulgan y aún así obtener un resultado similar o parecido sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente descripción.

5 Aparte de los ejemplos siguientes de los compuestos incorporados, a menos que se indique lo contrario, todas las cifras que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, datos experimentales, etc. que se usan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones deben entenderse modificadas por el término "aproximadamente". Por consiguiente, todas estas cifras representan aproximaciones que pueden variar en función de las propiedades deseadas que se pretendan obtener
10 mediante una reacción o como resultado de condiciones experimentales variables. Por lo tanto, dentro de un intervalo esperado de reproducibilidad experimental, el término "aproximadamente", en el contexto de los datos resultantes, se refiere a un intervalo para los datos proporcionados que puede variar de acuerdo con una desviación estándar de la media. Del mismo modo, para los resultados experimentales proporcionados, los datos resultantes pueden redondearse hacia arriba o hacia abajo
15 para presentar los datos de forma coherente, sin pérdida de cifras significativas. Como mínimo, y no en un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse en virtud del número de dígitos significativos y técnicas de redondeo usadas por los expertos en la técnica.

20 Aunque los intervalos numéricos y parámetros que establecen el amplio alcance de la presente descripción sean aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos a continuación se presentan con la mayor precisión posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene de forma inherente algunos errores que son necesariamente el resultado de la desviación estándar que se encuentra en sus respectivas mediciones de ensayo.

EJEMPLOS DE COMPUESTOS

25 Como se han usado anteriormente y a lo largo de la presente descripción, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

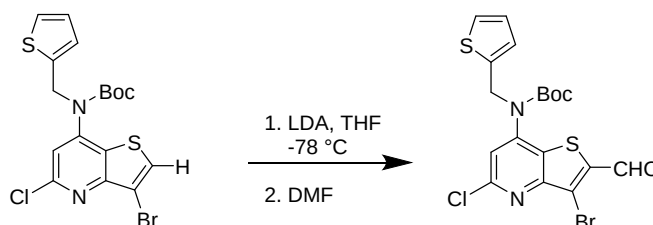
Abreviatura	Significado
D	calentamiento (química), delección (biología), carencia de (biología)
AcOH u HOAc	ácido acético
Ar	argón
ACN	acetonitrilo
atm	atmósfera(s)
BHT	hidroxitolueno butilado
Boc	<i>tert</i> -butoxi-carbonilo
°C	grados Celsius
Celite® o Celite	tierra de diatomeas
d	día(s)
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre

Abreviatura	Significado
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
IDEA o DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMP	peryodinano de Dess-Martin
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforil azida
EA o EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
equiv.	equivalente(s)
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminio
hex	hexanos
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
LC/MS, LCMS o LC-MS	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
LDA	diisopropilamida de litio
M	molaridad
min	minuto(s)
MeOH	metanol
MS	espectroscopía de masas
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd(dppf)Cl ₂ o Pd(dppf)Cl ₂ -CH ₂ Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano
PhMe o PhCH ₃	tolueno
PE	éter de petróleo
psi	presión en libras por pulgada cuadrada
PTFE	politetrafluoroetileno
Ta o ta	temperatura ambiente
TR	tiempo de retención
s	segundo(s)
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TEA, Et ₃ N o NEt ₃	triethylamina

Abreviatura	Significado
TFA	ácido trifluoroacético
Tf ₂ O	anhídrido trifluorometanosulfónico
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMS	trimetilsililo
UPLCMS	cromatografía líquida de rendimiento ultra alto-espectrometría de masas

Intermedio 1

(3-Bromo-5-cloro-2-formiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo



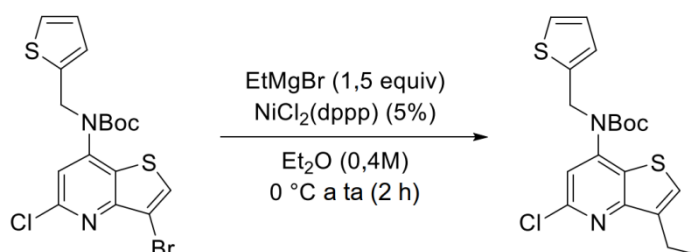
5 Etapa 1: (3-Bromo-5-cloro-2-formiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (0,50 g, 1,087 mmol, 1,0 equiv.), en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 °C se le añadió diisopropilamida de litio (0,82 ml, 1,64 mmol, 1,5 equiv.). Esta solución se agitó durante 30 minutos
 10 seguida de la adición de dimetilformamida (0,24 mg, 3,2 mmol, 3 equiv.). La reacción se agitó a -78 °C durante una hora seguida de calentamiento a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 1 hora. A continuación, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los productos orgánicos se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en
 15 columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (gradiente del 0 al 50 %) para dar (3-bromo-5-cloro-2-formiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (340 mg, 65 % de rendimiento). MS *m/z* 485,9, 486,6 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,26 (s, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,81 (dd, *J* = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 3,4, 1,1 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

20

Intermedio 2

(5-Cloro-3-etiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

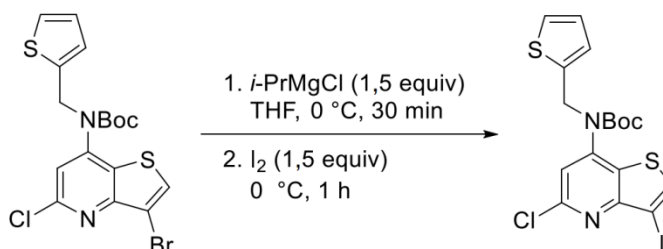


Etapa 1: (5-Cloro-3-etiltieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

En un vial de 8 ml tapado con un tampón de caucho, se añadieron (3-bromo-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *t*-butilo (200 mg, 0,43 mmol) y cloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel (II) (12 mg, 0,022 mmol, 0,05 equiv.). El vial se evacuó y se llenó de nuevo con argón 3 veces y a continuación se añadió éter dietílico anhidro (1 ml). La reacción se puso en un baño de hielo y se dejó en agitación, en una atmósfera de argón, durante 15 minutos, momento en el que se añadió gota a gota mediante una jeringa bromuro de etilmagnesio (1 M) en THF (0,7 ml, 0,7 mmol, 1,5 equiv.). El baño de hielo se eliminó poco después, y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente, en una atmósfera de argón, durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación, añadiendo acetato de etilo (20 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g de SiO₂, acetato de etilo del 0 % al 10 % en hexanos) para obtener de forma limpia 85 mg (48 % de rendimiento) de (5-cloro-3-etiltieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *t*-butilo en forma de un sólido de color blanco después de la liofilización. MS *m/z* 408,95 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 6,82-6,89 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,81 (c, *J* = 7,46 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,26 (t, *J* = 7,50 Hz, 3H).

Intermedio 3

(5-Cloro-3-yodotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo



Etapa 1: (5-Cloro-3-yodotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió (3-bromo-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *t*-butilo (200 mg, 0,43 mmol) y en un matraz cónico de 25 ml se añadió yodo (166 mg, 0,65 mmol, 1,5 equiv.). Ambos matraces se sometieron a 3 ciclos de colocación breve a alto vacío y a continuación se volvieron a llenar con argón. En cada matraz se añadió THF anhidro

(2,2 ml, desgasificado con argón directamente antes de su uso), y las soluciones resultantes se dejaron en agitación en un flujo de argón. Ambos matraces se pusieron en un baño de hielo. Después de aproximadamente 15 minutos, se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (solución 2 M en THF, Acros SureSeal, 0,33 ml, 1,5 equiv.) en el matraz que contenía bromuro de arilo. La reacción, que

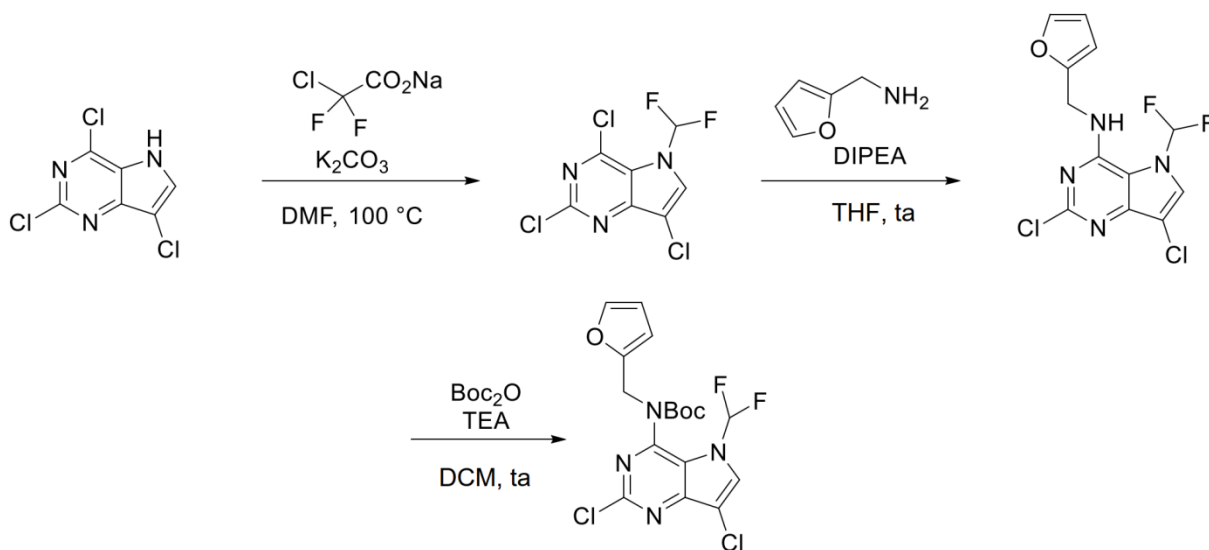
5 rápidamente se volvió de color rojizo-pardo oscuro, se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos, momento en el que la solución fría de yodo en THF se añadió mediante una transferencia con cánula. La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora, momento en el que se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La mezcla se dejó en agitación brevemente, se abrió al aire y a continuación se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron y, a

10 continuación, la capa acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con tiosulfato de sodio acuoso saturado (40 ml) y una vez con salmuera (40 ml), a continuación se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g de SiO₂, gradiente de acetato de etilo del 0 % al 10 % en hexanos). El residuo purificado se liofilizó para obtener 155 mg (70 % de

15 rendimiento) de (5-cloro-3-yodotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *t*-butilo en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* 506,7 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,44 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 1,39 (s, 9H).

Intermedio 4

(2,7-Dicloro-5-(difluorometil)-5H-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)(furan-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo



Etapla 1: 2,4,7-Tricloro-5-(difluorometil)-5H-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina

A una mezcla de 2,4,7-tricloro-5H-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina (10,0 g, 45 mmol, 1,0 equiv.) en dimetilformamida (100 ml) a temperatura ambiente se le añadieron clorodifluoroacetato de sodio (8,2 g, 54 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de potasio (12,4 g, 90 mmol, 2,0 equiv.). Después de la agitación a

25 100 °C durante 20 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua

(300 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de 20:1 a 10:1 de PE/EA) para proporcionar 2,4,7-tricloro-5-(difluorometil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (9,3 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 271,8 [M+H]⁺.

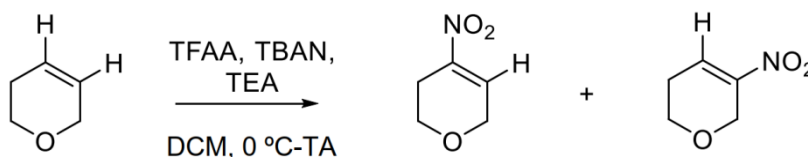
Etapa 2: 2,7-Dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina

A una solución de 2,4,7-tricloro-5-(difluorometil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (1,0 g, 3,7 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,6 ml, 15 mmol, 4 equiv.) y 2-furilmetanamina (0,4 g, 4 mmol, 1,1 equiv.). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (50:1 de PE/EA) para proporcionar 2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina (1,1 g, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 332,9 [M+H]⁺.

Etapa 3: (2,7-Dicloro-5-(difluorometil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-il)(furan-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina (1,1 g, 3,3 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron (Boc)₂O (1,5 g, 6,9 mmol, 2,1 equiv.), TEA (0,7 g, 7 mmol, 2,1 equiv.) y DMAP (50 mg, 0,4 mmol, 0,1 equiv.). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:10 de EA/PE) para proporcionar (2,7-dicloro-5-(difluorometil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-il)(furan-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 434,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 7,82 (s, 1H), 7,26 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,26-6,16 (m, 2H), 5,3-5,16 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Intermedios 5 y 6



4-Nitro-3,6-dihidro-2H-pirano; 5-nitro-3,6-dihidro-2H-pirano

A una solución de 3,6-dihidro-2H-pirano (12,5 g, 149 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (250 ml), se le añadió nitrato de tetrabutilamonio (49,8 g, 164 mmol, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente. A continuación, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (34,3 g, 163 mmol, 1,1 equiv.) durante 20 minutos. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió trietilamina (15,0 g, 149 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó durante una hora más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua enfriada con hielo (2 x 150 ml) seguido de salmuera (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en

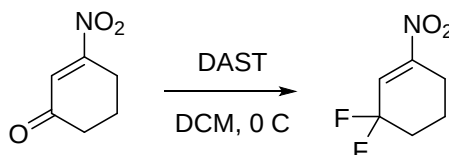
bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/PE, gradiente del 0-10 %) para proporcionar 4-nitro-3,6-dihidro-2H-pirano (500 mg, 3 %) en forma de un aceite de color amarillo y 5-nitro-3,6-dihidro-2H-pirano (1,8 g, 10 %) en forma de un aceite de color amarillo.

4-Nitro-3,6-dihidro-2H-pirano: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ : 7,31-7,27 (m, 1H), 4,40 (c, J = 2,9 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,71 (ddd, J = 5,4, 4,2, 2,6 Hz, 2H).

5-Nitro-3,6-dihidro-2H-pirano: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ : 7,40 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 4,3, 2,6 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,54-2,42 (m, 2H).

Intermedio 7

3,3-Difluoro-1-nitrociclohex-1-eno

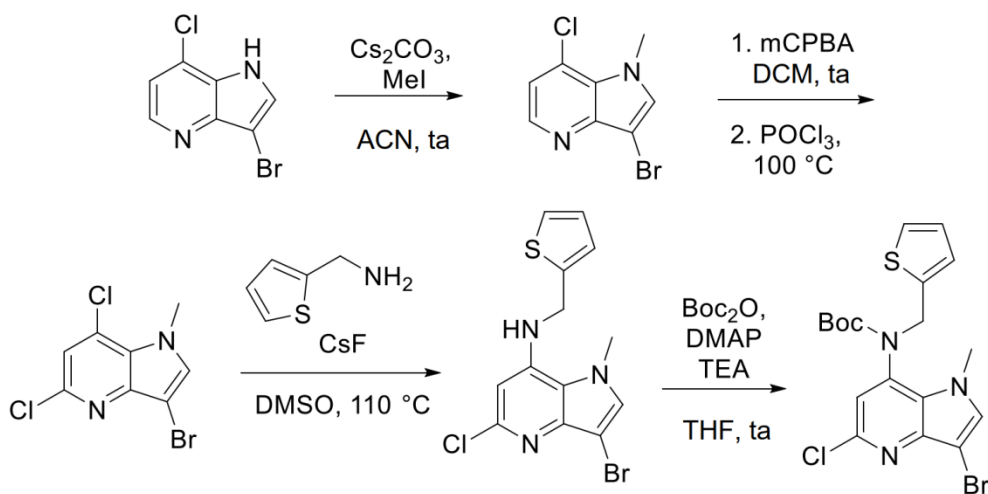


3,3-Difluoro-1-nitrociclohex-1-eno

A una solución de 3-nitrociclohex-2-en-1-ona (1 g, 7 mmol) en DCM (7 ml), enfriado a 0 °C, se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (3,43 g, 21 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 16 h y a continuación se vertió lentamente en un baño de NaHCO_3 acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:20 de EA/PE) para proporcionar 3,3-difluoro-1-nitrociclohex-1-eno (600 mg, 52 %) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ : 7,04 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H).

Intermedio 8

(3-Bromo-5-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de terc-butilo



Etapas 1: 3-Bromo-7-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

A una solución de 3-bromo-7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (9,5 g, 41 mmol) en DMF (95 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (26,7 g, 82 mmol, 2 equiv.) y yodometano (8,74 g, 62 mmol, 1,5 equiv.). Después

de la agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-bromo-7-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (7 g, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 246,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ : 8,42 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,15 (s, 3H).

Etapas 2: 3-Bromo-5,7-dicloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-7-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 9, etapa 3. MS m/z 281,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ : 7,30 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,11 (s, 3H).

Etapas 3: 3-Bromo-5-cloro-1-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-amina

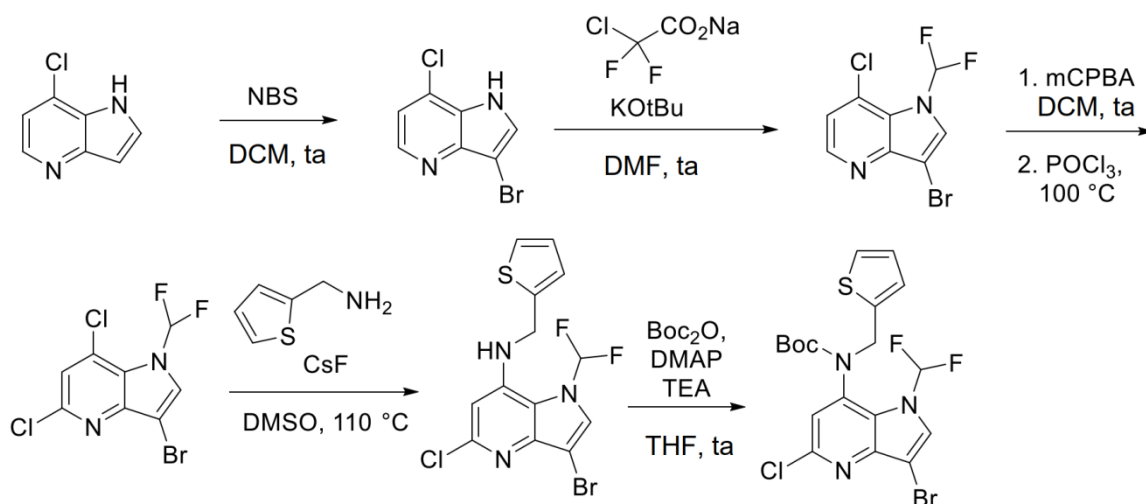
El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-7-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 9, etapa 4. MS m/z 358,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 4: (3-Bromo-5-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-7-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 9, etapa 5. MS m/z 458,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ : 7,24 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,91 (dd, $J = 4,9, 3,3$ Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,98 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

Intermedio 9

2-((2S,3S)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-amina



Etapas 1: (3-Bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (500 mg, 2 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (700 mg, 4 mmol, 2 equiv.). Después de la agitación a

temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se trituró en DCM (20 ml) para dar 3-bromo-7-cloro-1H-pirrol[3,2-b]piridina (480 mg, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 233,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-Bromo-7-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

A una mezcla de 3-bromo-7-cloro-1H-pirrol[3,2-b]piridina (1 g, 4,3 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadieron 2-bromo-2,2-difluoro-acetato de etilo (3,5 g, 17 mmol, 4 equiv.) y *terc*-butóxido de potasio (1,95 g, 17 mmol, 4 equiv.). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (70 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío.

El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/PE, gradiente del 0-5 %) para dar 3-bromo-7-cloro-1-(difluorometil)pirrol[3,2-b]piridina (600 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 282,9 [M+H]⁺.

Etapa 3: 3-Bromo-5,7-dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

A una solución de 3-bromo-7-cloro-1-(difluorometil)pirrol[3,2-b]piridina (1,6 g, 5,7 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (3,5 g, 17 mmol, 3 equiv.) a 25 °C. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-bromo-5,7-dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina en bruto en forma de un sólido de color blanco. A este material en bruto se le añadió tricloruro de fosforilo (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en agua enfriada con hielo (200 ml). La solución se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-bromo-5,7-dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina (660 mg, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 316,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,52 (s, 1H), 8,23 (t, *J* = 59,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H).

Etapa 4: 3-Bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-amina

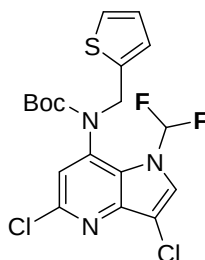
A una solución de 3-bromo-5,7-dicloro-1-(difluorometil)pirrol[3,2-b]piridina (840 mg, 2,7 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadieron 2-tienilmetanamina (330 mg, 3 mmol, 1,1 equiv.) y fluoruro de cesio (808 mg, 5 mmol, 1,8 equiv.) a temperatura ambiente. Después de la agitación a 110 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (100 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de EA/Hex) para proporcionar 3-bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-amina (590 mg, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 393,9 [M+H]⁺.

Etapas 5: (3-Bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 3-bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-N-(2-tienilmetil)pirrolo[3,2-b]piridin-7-amina (1,5 g, 3,8 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,74 g, 8 mmol, 2 equiv.), trietilamina (0,8 g, 8 mmol, 2 equiv.) y DMAP (0,05 g, 0,4 mmol, 1 equiv.) a temperatura ambiente. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente del EA/PE al 0-10 %) para proporcionar: (3-bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (2 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 494,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ : 7,71 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 5,2, 1,0 Hz, 1H), 7,18, (d, J = 60,5 Hz, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 4,97 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,41, (s, 9H).

Intermedio 10

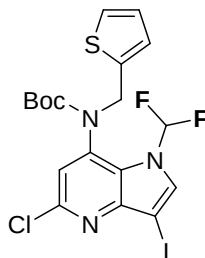
(3,5-Dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo



Se preparó (3,5-dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 9, etapas 1-5, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados. MS m/z 448,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,44 (s, 1H), 7,80-7,40 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,96 (dt, J = 8,4, 2,8 Hz, 2H), 5,17 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

Intermedio 11

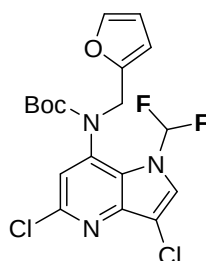
(5-Cloro-1-(difluorometil)-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo



Se preparó (3,5-dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 9, etapas 1-5, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados. MS m/z 540,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 12

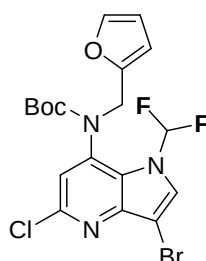
(5-Cloro-1-(difluorometil)-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)(furan-2-ilmetil)carbamato de *terc*-

butilo

Se preparó (3,5-dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 9, etapas 1-5, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados. MS m/z 432,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 13

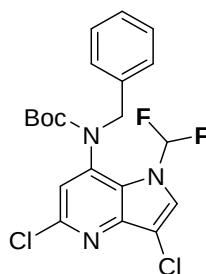
(3-Bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)(furan-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo



Se preparó (3,5-dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 9, etapas 1-5, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados. MS m/z 478,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 7,71 (s, 1H), 7,30-7,12 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,17 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H).

Intermedio 14

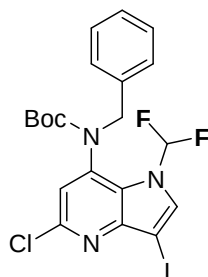
(3,5-Dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo



Se preparó (3,5-dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 9, etapas 1-5, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados. MS m/z 442,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 15

(3,5-Dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

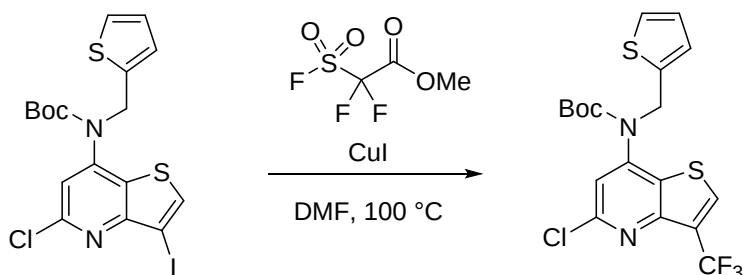


Se preparó (3,5-dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 9, etapas 1-5, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados. MS m/z 534,3 $[M+H]^+$.

5

Intermedio 16

(5-Cloro-3-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo



Una mezcla de (5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,4 mmol, 1,0 equiv.), 2,2-difluoro-2-fluorosulfonil-acetato de metilo

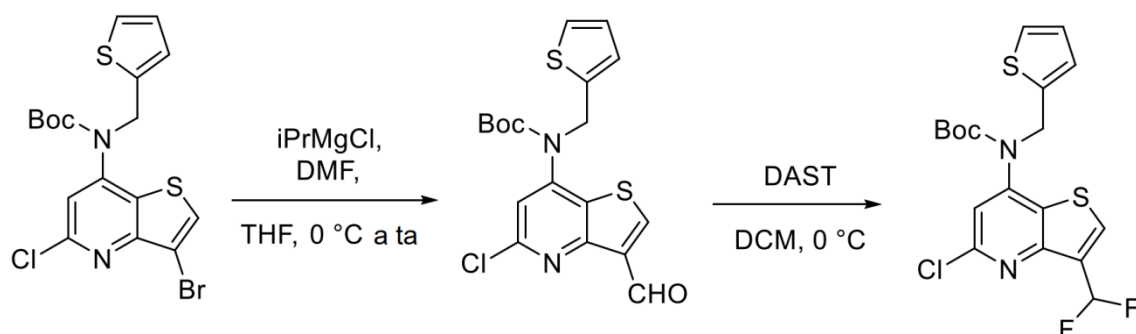
(0,15 ml, 1,2 mmol, 3 equiv.), CuI (75 mg, 0,4 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (1 ml) se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo en bruto se diluyó con EtOAc y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/Hex al 0-50 %) para proporcionar (5-cloro-3-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (177 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS m/z 448,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : ppm 8,19 (s, 1 H) 7,26 (d, J = 5,00 Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 6,90 (t, J = 4,25 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 3,00 Hz, 1 H) 5,08 (s, 2 H) 1,49 (s, 9 H).

15

Intermedio 17

(5-Cloro-3-(difluorometil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

20



Etapla 1: (5-Cloro-3-formiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

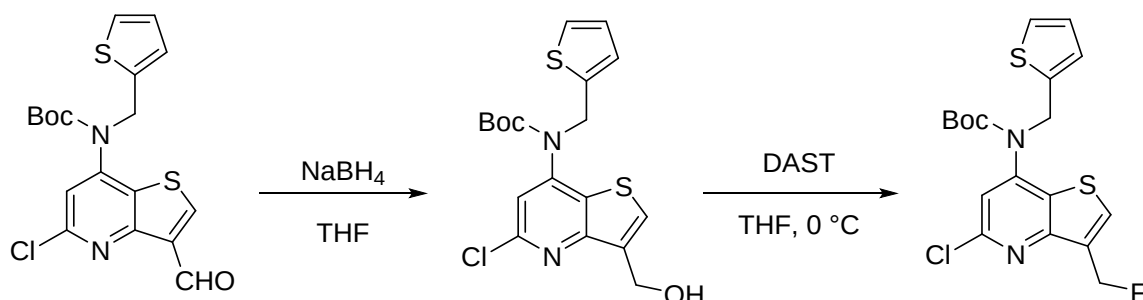
A una solución de (3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,2 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2020/17430) en THF (18 ml), enfriado a 0 °C, se le añadió cloruro de isopropilmagnesio 2 M (1,5 ml, 3 mmol, 1,4 equiv.). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió DMF (1,7 ml, 20 mmol, 10 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y se diluyó con agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/Hex al 0-50 %) para proporcionar (5-cloro-3-formiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (889 mg, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS *m/z* 430,7 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 10,47 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 7,22-7,29 (m, 2 H) 6,80-6,95 (m, 2 H) 5,10 (s, 2 H) 1,49 (s, 9 H).

Etapla 2: (5-Cloro-3-(difluorometil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (5-cloro-3-formiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (120 mg, 0,3 mmol) en DCM (0,5 ml), enfriado a 0 °C, se le añadió DAST (0,08 ml, 0,6 mmol, 2 equiv.). Después de la agitación a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaHCO₃ acuoso (2 M, 5 ml). Después de la neutralización, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/Hex al 0-40 %) para proporcionar (5-cloro-3-(difluorometil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS *m/z* 431,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 8,12 (s, 1 H) 6,98-7,28 (m, 3 H) 6,80-6,93 (m, 2 H) 5,08 (s, 2 H) 1,49 (s, 9 H).

Intermedio 18

(5-Cloro-3-(fluorometil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo



Etapla 1: (5-Cloro-3-(hidroximetil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

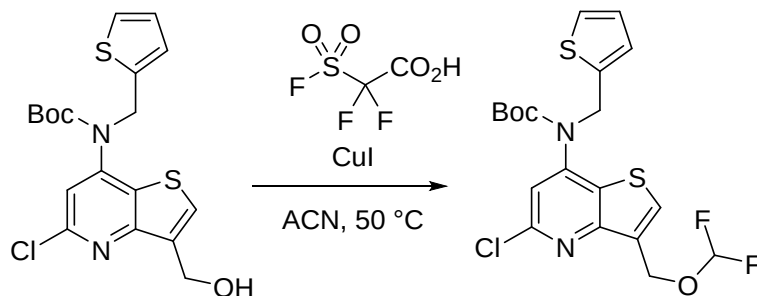
A una solución de (5-cloro-3-formiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,7 mmol) (preparado de acuerdo con la etapa 1 del Intermedio 17) en THF (2,7 ml), enfriado a 0 °C, se le añadió NaBH₄ (17 mg, 0,4 mmol, 0,6 equiv.). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/Hex al 0-50 %) para proporcionar (5-cloro-3-(hidroximetil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (220 mg, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS *m/z* 411,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 7,67 (s, 1 H) 7,25 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 6,79-6,92 (m, 2 H) 5,08 (s, 2 H) 5,00 (s, 2 H) 1,48 (s, 9 H).

Etapla 2: (5-Cloro-3-(fluorometil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (5-cloro-3-(hidroximetil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (630 mg, 1,5 mmol) en DCM (3 ml), enfriado a 0 °C, se le añadió DAST (0,4 ml, 3 mmol, 2 equiv.). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/Hex al 0-50 %) para proporcionar (5-cloro-3-(fluorometil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 24 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS *m/z* 413,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 7,76 (d, *J* = 1,88 Hz, 1 H) 7,15 (d, *J* = 5,00 Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 6,68-6,86 (m, 2 H) 5,54-5,73 (m, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 1,39 (s, 9 H).

Intermedio 19

(5-Cloro-3-((difluorometoxi)metil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

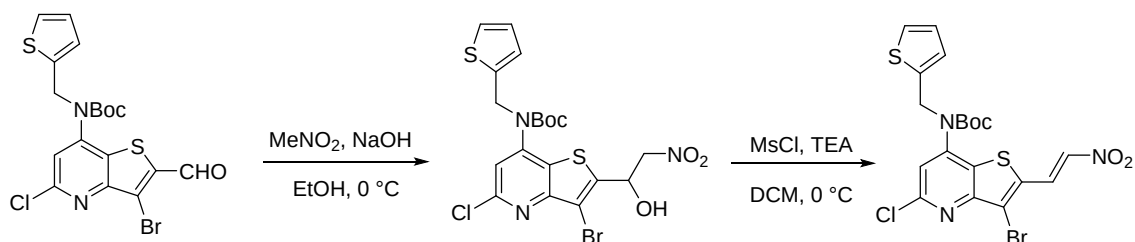


Etapla 1: (5-Cloro-3-((difluorometoxi)metil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de (5-cloro-3-(hidroximetil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,5 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 18) y Cul (19 mg, 0,01 mmol, 0,2 equiv.) en acetonitrilo (1 ml) se agitó a 50 °C. A esta mezcla se le añadió gota a gota ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (0,1 ml, 1 mmol, 2 equiv.). Después de la agitación a 50 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar (5-cloro-3-((difluorometoxi)metil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 45 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS *m/z* 461,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 7,77-7,82 (m, 1 H) 7,25 (d, *J* = 5,00 Hz, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 6,90 (t, *J* = 4,13 Hz, 1 H) 6,82 (d a, *J* = 2,63 Hz, 1 H) 6,23-6,65 (m, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 5,08 (s, 2 H) 1,48 (s, 9 H).

Intermedio 20

(E)-(3-bromo-5-cloro-2-(2-nitrovinil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo



Etapla 1: (3-Bromo-5-cloro-2-(1-hidroxi-2-nitroetil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución agitada de (3-bromo-5-cloro-2-formiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (3 g, 6,2 mmol) y nitrometano (1,2 ml, 22,4 mmol, 3,5 equiv.) en EtOH (50 ml), enfriado a 0 °C se le añadió NaOH ac. al 50 % (7,2 ml). Después de la agitación durante 1 h a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó lentamente con HCl 2 M (20 ml) y a continuación se diluyó con agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/Hex al 0-50 %) para proporcionar (3-bromo-5-cloro-2-(1-hidroxi-2-nitroetil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (3,4 g, 77 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS *m/z* 549,6 [M+H]⁺.

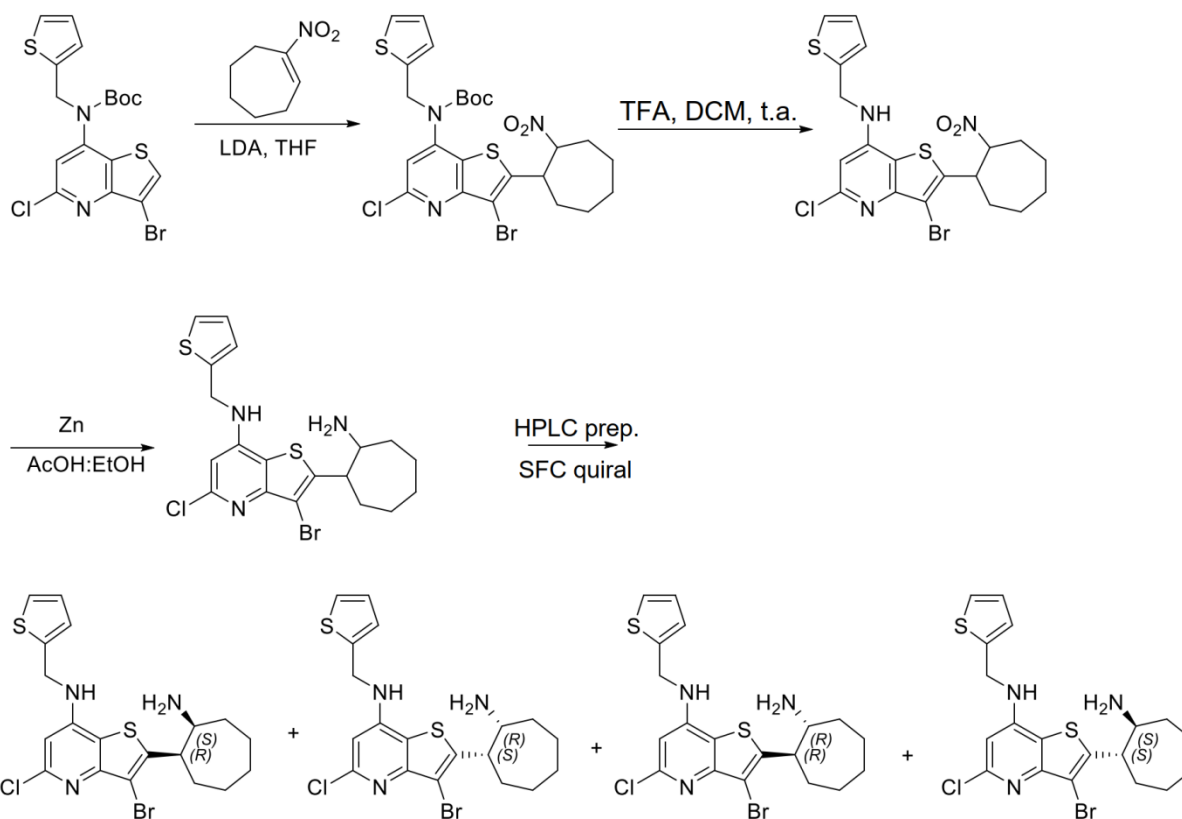
Etapla 2: (E)-(3-bromo-5-cloro-2-(2-nitrovinil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (3-bromo-5-cloro-2-(1-hidroxi-2-nitroetil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (310 mg, 0,2 mmol) en DCM (2 ml), enfriado a 0 °C, se le añadieron cloruro de metanosulfonyl (0,05 ml, 0,22 mmol, 1,1 equiv.) y TEA (0,2 ml, 5 mmol, 2,2 equiv.). Después de la agitación durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con

DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/Hex al 0-50 %) para proporcionar (E)-(3-bromo-5-cloro-2-(2-nitrovinil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 93 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS m/z 531,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 8,41 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 6,92 (dd, $J = 5,0, 3,5$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 1

Preparación del Compuesto 72, Compuesto 73, Compuesto 74 y Compuesto 75



Etapa 1: (3-Bromo-5-cloro-2-(2-nitrocicloheptil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (1 g, 2,17 mmol) en THF (10 ml) se le añadió diisopropilamida de litio (2 M) en THF/heptano/etilbenceno (1,63 ml, 3,26 mmol, 1,5 equiv.) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. A continuación, se le añadió 1-nitrociclohept-1-eno (397,8 mg, 2,82 mmol), y la mezcla se agitó a -78°C durante 3 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material inicial y se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo NH_4Cl (ac. sat.) (125 ml). La capa orgánica se extrajo con EtOAc (125 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y a continuación se concentraron al vacío. El residuo

en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilos en éter de petróleo (gradiente del 0 al 50 %) para dar (3-bromo-5-cloro-2-(2-nitrocicloheptil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (260 mg, 0,43 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

5 **Etapla 2: 3-Bromo-5-cloro-2-(2-nitrocicloheptil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina**

A una solución de (3-bromo-5-cloro-2-(2-nitrocicloheptil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,08 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) se le añadió TFA (4 ml) a 0 °C. Después de la agitación durante 30 minutos a 25 °C, la mezcla se concentró al vacío para dar 3-bromo-5-cloro-2-(2-nitrocicloheptil)-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina en bruto (40 mg, 10 0,08 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS *m/z* 501,8 [M+H]⁺

Etapla 3: 2-(2-Aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

A una solución de 3-bromo-5-cloro-2-(2-nitrocicloheptil)-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (150 mg, 0,3 mmol) y cinc (98 mg, 1,5 mmol) en etanol (8 ml) se le añadió TFA (2 ml, 15 26,5 mmol) a 0 °C. Después de agitar la reacción durante 30 minutos a 70 °C, la mezcla se concentró y el aceite en bruto se purificó por HPLC prep. para dar trans-2-(2-aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (25 mg, 0,05 mmol, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino y cis-2-(2-aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (60 mg, 0,1 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. 20 MS *m/z* 471,8 [M+H]⁺

Etapla 4: 2-((1S,2R)-2-Aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina, 2-((1R,2S)-2-aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina, 2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina, y 2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina 25 **amina**

Se purificó cis-2-(2-aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (60 mg, 0,13 mmol) por SFC prep. (Dr. Maish Reprosil Chiral-AM, CO₂/MeOH supercrítica (7,0 mol/l de NH₃ al +0,1 % en MeOH)/MeOH) para dar 2-[(1R,2R)-2-aminocicloheptil]-3-bromo-5-cloro-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (**Compuesto 72**, 11 mg, 0,02 mmol, 18 % de rendimiento) y 2-[(1S,2S)-2-aminocicloheptil]-3-bromo-5-cloro-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (**Compuesto 73**, 16 mg, 0,03 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. 30

2-[(1R,2S)-2-aminocicloheptil]-3-bromo-5-cloro-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (**Compuesto 74**, 2,8 mg, 0,006 mmol, 14 % de rendimiento) y P2-[(1S,2R)-2-aminocicloheptil]-3-bromo-5-cloro-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (**Compuesto 75**, 2,8 mg, 0,006 mmol, 14 % de rendimiento) en 35 forma de un sólido de color blanquecino.

Compuesto 72: MS *m/z* 472,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,97 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,50 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 1,95-1,77 (m, 11H), 1,23 (s, 1H).

Compuesto 73: MS m/z 472,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm 7,99 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,71 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,55 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,08-1,43 (m, 11H), 1,25 (s, 1H).

Compuesto 74: MS m/z 471,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05-6,92 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,72 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,20-3,13 (m, 2H), 1,99-1,39 (m, 12H).

Compuesto 75: MS m/z 471,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm 7,95 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,72 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,25-3,13 (m, 2H), 1,95-1,45 (m, 12H).

Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados, y seguido de resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
1	MS m/z 398,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,97 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,11-1,57 (m, 7H), 1,49 (m, 1H), 1,25 (m, 2H)
2	MS m/z 398,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,97 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,11-1,57 (m, 7H), 1,49 (m, 1H), 1,25 (m, 2H)
3	MS m/z 398,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,98 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,04-6,93 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,71 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,16-1,84 (m, 6H), 1,77-1,40 (m, 4H)
4	MS m/z 398,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,98 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,71 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,16-1,84 (m, 6H), 1,77-1,40 (m, 4H)
13	MS m/z 412,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,29 (dd, $J = 5,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 5,0, 3,5$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,60 (dt, $J = 11,7, 3,6$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 2,03 (dd, $J = 12,6, 3,5$ Hz, 1H), 1,93-1,69 (m, 5H), 1,61-1,48 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
14	MS m/z 412,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,29 (dd, $J = 5,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 5,0, 3,5$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,63 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,49 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,93-1,69 (m, 5H), 1,62-1,50 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
15	MS m/z 459,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,03 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,75-4,73 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,37 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,27 (s, $J = 12$ Hz, 1H), 2,15-1,95 (m, 3H), 1,47-1,44 (m, 1H).
16	MS m/z 414,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,29 (dd, $J = 5,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,59 (t, $J = 11,6, 3,0$ Hz, 1H), 2,83 (ddd, $J = 11,3, 9,4, 4,1$ Hz, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,56 (ddd, $J = 24,2, 12,7, 4,5$ Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
17	MS m/z 414,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 3,4, 0,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,14 (dd, J = 10,5, 3,6 Hz, 1H), 3,73 (td, J = 11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,01 (ddd, J = 17,9, 11,7, 5,1 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
18	MS m/z 414,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 3,5, 1,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,67 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,5, 4,5 Hz, 1H), 3,59 (td, J = 11,6, 3,0 Hz, 1H), 2,84 (ddd, J = 11,3, 9,5, 4,1 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,81 (dt, J = 13,5, 9,7 Hz, 2H), 1,57 (ddd, J = 24,1, 12,8, 4,6 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
19	MS m/z 414,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,18-4,10 (m, 1H), 3,73 (td, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,08-1,93 (m, 3H), 1,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
20	MS m/z 459,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,97-7,95 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,75-4,71 (m, 2H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 2,08-1,65 (m, 5H), 1,38-1,35 (m, 1H), 1,24 (s, 1H)
26	MS m/z 373,9, 376,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,22-7,42 (m, 6H), 6,42-6,49 (m, 1H), 4,67-4,77 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,08-4,18 (m, 1H), 3,61-3,74 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 2,27-2,39 (m, 1H), 1,85-1,99 (m, 2H), 1,71-1,85 (m, 1H). Sal del ácido trifluoroacético, (No se observan 3 protones intercambiables)
27	MS m/z 453,28 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30-7,40 (m, 4H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,95-5,04 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 2H), 4,11-4,21 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 1H), 3,35-3,46 (m, 1H), 2,29-2,39 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 2H). Sal del ácido trifluoroacético, (No se observan 3 protones intercambiables)
28	MS m/z 391,9, 393,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28-7,41 (m, 3H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,50-6,55 (m, 1H), 4,70-4,78 (m, 1H), 4,62-4,70 (m, 2H), 4,08-4,18 (m, 1H), 3,61-3,76 (m, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 2,26-2,39 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 2H), 1,71-1,85 (m, 1H). Sal del ácido trifluoroacético, (No se observan 3 protones intercambiables)
29	MS m/z 471,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,27-7,40 (m, 2H), 7,09-7,20 (m, 2H), 6,51-6,58 (m, 1H), 4,96-5,04 (m, 1H), 4,59-4,69 (m, 2H), 4,11-4,19 (m, 1H), 3,95-4,03 (m, 1H), 3,61-3,76 (m, 1H), 3,35-3,46 (m, 1H), 2,27-2,38 (m, 1H), 1,80-1,99 (m, 2H). Sal del ácido trifluoroacético, (No se observan 3 protones intercambiables)
35	MS m/z 392,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,06-2,86 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,02 (dd, J = 38,5, 12,1 Hz, 1H), 1,87 (s, 2H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,50-1,32 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
49	MS m/z 459,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,00-7,97 (m, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,73 (d, J = 4 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,52-3,45 (m, 1H), 2,80-2,61 (m, 1H), 2,02 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,50 (s, 2H), 1,47-1,43 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,86-0,83 (m, 1H).

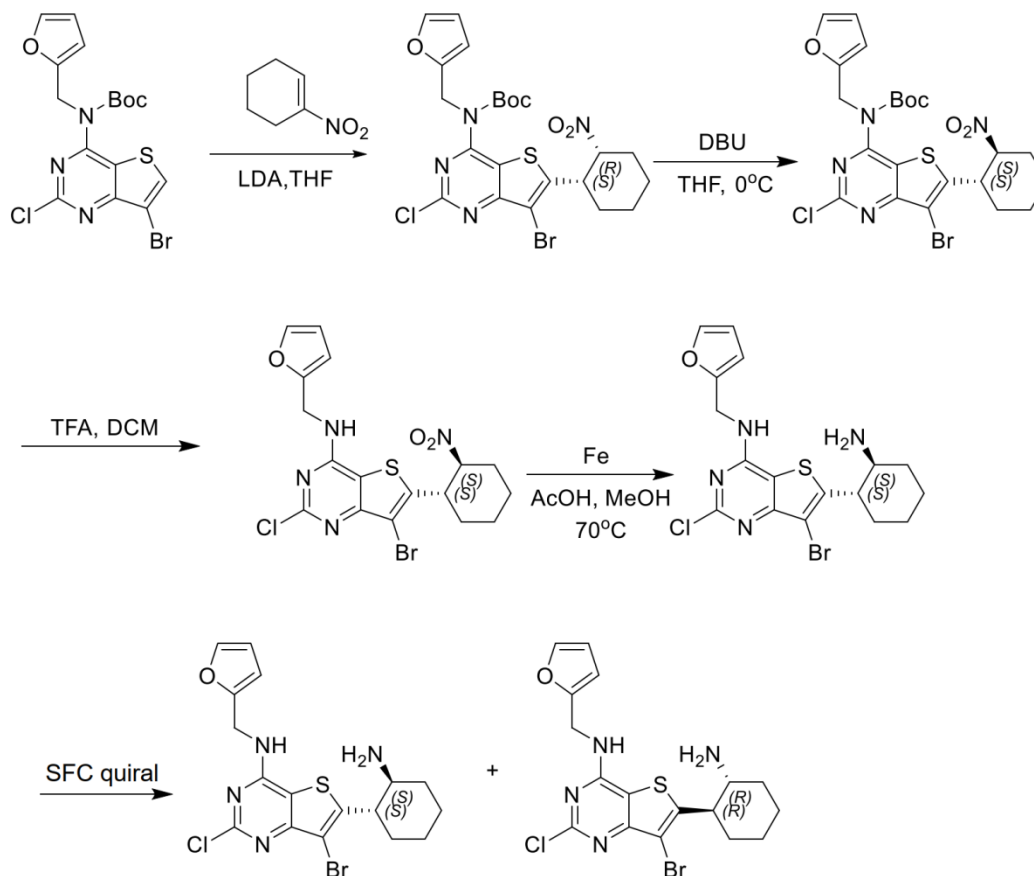
Compuesto	Datos de espectros
50	MS m/z 392,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 3,5, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,08-2,91 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,03 (dd, J = 37,1, 12,3 Hz, 2H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,52-1,35 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
51	MS m/z 392,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,06-2,86 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,02 (dd, J = 38,5, 12,1 Hz, 2H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,50-1,32 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
52	MS m/z 457,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 3,5, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,59 (dt, J = 11,9, 3,5 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 1,92-1,48 (m, 8H). (No se observan 3 protones intercambiables)
53	MS m/z 458,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 3,4, 0,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,74 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,73 (ddd, J = 35,7, 19,2, 14,8 Hz, 2H), 1,92-1,48 (m, 8H). (No se observan 3 protones intercambiables)
54	MS m/z 458,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (dd, J = 5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,09 (d, J = 31,5 Hz, 1H), 1,92-1,48 (m, 8H). (No se observan 3 protones intercambiables)
55	MS m/z 457,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 3,5, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,59 (dt, J = 11,9, 3,5 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 1,92-1,48 (m, 8H). (No se observan 3 protones intercambiables)
56	MS m/z 459,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 7,98-7,97 (m, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,73 (d, J = 4 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,24 (s, 2H).
71	MS m/z 392,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 3,5, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,08-2,91 (m, 2H), 2,35 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,03 (dd, J = 37,1, 12,3 Hz, 2H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,52-1,35 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
76	MS m/z 426,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ: 7,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,69 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,75-3,62 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 1,97-1,61 (m, 10H). (No se observan 3 protones intercambiables)
77	MS m/z 426,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ: 7,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,69 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 1,97-1,61 (m, 10H). (No se observan 3 protones intercambiables)
78	MS m/z 426,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ: 7,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 5,0, 3,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,70 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,92-1,60 (m, 10H), 1,45 (s, 2H). (No se observan 1 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
79	MS m/z 426,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ: 7,23 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,63 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 3,17 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,05 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 1,83-1,55 (m, 10H), 1,36 (s, 2H). (No se observan 1 protones intercambiables)
81	MS m/z 406,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,64 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,1 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,69 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,98 (dt, <i>J</i> = 6,0, 3,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,90-1,20 (m, 12H).
82	MS m/z 406,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,66 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,68 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,98 (dt, <i>J</i> = 6,0, 3,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,91-1,15 (m, 12H).
83	MS m/z 406,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,64 (s, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,69 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,98 (dt, <i>J</i> = 6,0, 3,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,85-1,42 (m, 12H).
84	MS m/z 406,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,66 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,68 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,98 (dt, <i>J</i> = 6,0, 3,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,00-1,40 (m, 12H).
91	MS m/z 440,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,96 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 3,4, 1,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,70 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,90-3,68 (m, 1H), 3,04 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 2,08 (dd, <i>J</i> = 30,1, 19,2 Hz, 1H), 1,96-1,37 (m, 13H).
92	MS m/z 420,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,64 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,1 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,69 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,98 (dt, <i>J</i> = 6,0, 3,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,90-1,20 (m, 14H).
93	MS m/z 419,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,64 (s, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,69 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,98 (dt, <i>J</i> = 6,0, 3,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,85-1,42 (m, 14H).
94	MS m/z 419,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,66 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,68 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,98 (dt, <i>J</i> = 6,0, 3,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,91-1,15 (m, 14H).
95	MS m/z 420,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,66 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,68 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,98 (dt, <i>J</i> = 6,0, 3,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,00-1,40 (m, 14H).
96	MS m/z 440,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,43 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,03-1,62 (m, 12H). (No se observan 3 protones intercambiables)
97	MS m/z 440,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,57-3,33 (m, 2H), 2,07-1,62 (m, 12H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
98	MS m/z 440,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,54-3,41 (m, 2H), 1,99-1,60 (m, 12H). (No se observan 3 protones intercambiables)
99	MS m/z 486,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,53 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 3,38 (s, 1H), 1,99-1,60 (m, 12H). (No se observan 3 protones intercambiables)
100	MS m/z 484,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 1,82 (ddd, <i>J</i> = 72,5, 39,6, 6,2 Hz, 12H). (No se observan 3 protones intercambiables)
101	MS m/z 486,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 1,82 (d, <i>J</i> = 74,1 Hz, 12H). (No se observan 3 protones intercambiables)
102	MS m/z 486,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,01 (dd, <i>J</i> = 9,4, 5,7 Hz, 1H), 3,50 (s, 1H), 1,99-1,66 (m, 12H). (No se observan 3 protones intercambiables)
269	MS m/z 494,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,21 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 25,7, 11,6 Hz, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 3H), 1,75-1,60 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
338	MS m/z 428,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,50 (dd, <i>J</i> = 27,3, 11,0 Hz, 1H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
359	MS m/z 494,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,21 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,56-4,44 (m, 1H), 3,90 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,10-1,61 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables).
370	MS m/z 448,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 6,71 (s, 1H), 4,15-4,01 (m, 3H), 3,75-3,60 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,15-1,96 (m, 2H), 1,86-1,67 (m, 5H). (No se observan 3 protones intercambiables).
383	MS m/z 496,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 6,59 (s, 1H), 4,06-3,91 (m, 3H), 3,68-3,58 (m, 1H), 2,25 (dt, <i>J</i> = 15,7, 7,1 Hz, 1H), 2,16 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 4H), 1,68-1,57 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Ejemplo 2

Preparación del Compuesto 67 y Compuesto 68



Etapas 1: (7-Bromo-2-cloro-6-((1S,2R)-2-nitrociclohexil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)(furan-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)(furan-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,1 mmol) en THF (10 ml) se le añadió diisopropilamida de litio (2 M) en THF/heptano/etilbenceno (0,8 ml, 1,7 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió 1-nitrociclohex-1-eno (185,7 mg, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas. El análisis por TLC mostró que la mayoría de los materiales de partida desaparecieron y apareció una nueva mancha importante. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (125 ml) y la capa orgánica se extrajo con EtOAc (125 ml x 3). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (EtOAc/PE = 0 al 50 %) para dar el (7-bromo-2-cloro-6-((1S,2R)-2-nitrociclohexil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)(furan-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 0,7 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* 573,0 [M+H]⁺.

Etapas 2: (7-Bromo-2-cloro-6-((1S,2S)-2-nitrociclohexil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)(furan-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (7-bromo-2-cloro-6-((1S,2R)-2-nitrociclohexil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)(furan-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (329 mg, 0,6 mmol) en THF (10 ml) se le añadió DBU (88 mg, 0,6 mmol, 1 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió en H₂O (50 ml). La capa orgánica se extrajo con EtOAc (50 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (EtOAc/PE = 0 al 50 %) para dar (7-bromo-2-cloro-6-((1S,2S)-2-nitrociclohexil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)(furan-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (221 mg, 0,4 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,29 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 3,2, 1,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,89 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,50 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,19 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,10-1,80 (m, 3H), 1,80-1,40 (m, 3H), 1,53 (s, 9H).

Etapas 3: 7-Bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-6-((1S,2S)-2-nitrociclohexil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

A una solución de (7-bromo-2-cloro-6-((1S,2S)-2-nitrociclohexil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)(furan-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (221 mg, 0,4 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añadió TFA (4 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (MeOH/DCM = 0 al 10 %) para dar 7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-6-((1S,2S)-2-nitrociclohexil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,2 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 470,9 [M+H]⁺.

Etapas 4: 6-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

A una solución de 7-bromo-2-cloro-N-(2-furilmetil)-6-[(1S,2S)-2-nitrociclohexil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (400 mg, 0,8 mmol) en etanol (6 ml) y ácido acético (2 ml, 34,9 mmol) se le añadió hierro (785 mg, 14,0 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo 25 ml de H₂O. La capa orgánica se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (MeOH/DCM = 0 al 10 %) seguido de purificación por SFC prep. (DAICELCHIRALPAK®OJ, CO₂/MeOH supercrítica (7,0 mol/l de amoníaco al +0,1 % en MeOH)/MeOH) para proporcionar 6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (**Compuesto 67**, 26,4 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanquecino y 6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (**Compuesto 68**, 26,3 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Compuesto 67: MS *m/z* 484,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ ppm 7,43 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 6,40-6,30 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,10-2,85 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,60-1,00 (m, 4H) (no se observan 3 protones intercambiables).

Compuesto 68: MS m/z 484,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ ppm δ : 7,44-7,42 (m, 1H), 6,40-6,30 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,10-2,85 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,60-1,00 (m, 4H) (no se observan 3 protones intercambiables).

Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 sustituyendo los materiales de partida, reactivos, condiciones de reacción apropiados, y seguido de resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
5	MS m/z 378,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,28 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 3,4, 1,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (ddd, J = 15,5, 9,7, 4,2 Hz, 2H), 1,77 (dddd, J = 20,4, 17,2, 12,6, 8,3 Hz, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
6	MS m/z 378,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,28 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (ddd, J = 15,5, 9,7, 4,2 Hz, 2H), 1,75 (dddd, J = 20,4, 17,2, 12,6, 8,3 Hz, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
7	MS m/z 444,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,29 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,40-2,10 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
8	MS m/z 444,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,60-3,40 (m, 2H), 2,25-1,95 (m, 3H), 1,85-1,60 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
11	MS m/z 392,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,28 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 3H), 1,64 (s, 1H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
12	MS m/z 392,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,28 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,0, 3,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,88 (dd, J = 10,0, 7,4 Hz, 2H), 2,31-2,16 (m, 2H), 1,84 (dd, J = 27,4, 15,7 Hz, 3H), 1,63 (s, 1H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
33	MS m/z 377,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 7,51 (t a, J = 5,9 Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,06-7,20 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,46-4,53 (m, 2H), 4,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,89-1,97 (m, 1H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,30-1,43 (m, 1H), 1,24 (s a, 2H).
34	MS m/z 411,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ : 7,30 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,72 (dd, J = 17,4, 5,1 Hz, 2H), 3,08 (td, J = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,81 (td, J = 10,5, 3,8 Hz, 1H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,33 (ddd, J = 20,4, 12,3, 9,3 Hz, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Compuesto	Datos de espectros
36	MS m/z 413,7 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ: 7,30 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 3,4, 1,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,72 (dd, J = 13,3, 4,8 Hz, 2H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,33 (ddd, J = 20,4, 12,3, 9,3 Hz, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables).
39	MS m/z 406,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,90 (dt, J = 15,8, 9,5 Hz, 4H), 2,07-1,81 (m, 4H), 1,45 (ddd, J = 34,9, 33,5, 22,2 Hz, 4H), 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
40	MS m/z 406,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,20 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,90 (ddd, J = 59,8, 13,9, 7,1 Hz, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,00 (dd, J = 53,6, 14,6 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,53 (t, J = 9,2 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,4 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
42	MS m/z 445,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,43 (s, 1H), 6,35 (c, J = 3,6 Hz, 2H), 4,75 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,69 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,4, 4,2 Hz, 1H), 3,58 (td, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 2,82 (td, J = 11,3, 4,1 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 14,3, 10,4 Hz, 2H), 1,57 (dd, J = 11,9, 4,5 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
43	MS m/z 387,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,37 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 8,3, 6,1 Hz, 1H), 4,81-4,71 (m, 2H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,84 (td, J = 10,5, 3,9 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,08-1,76 (m, 4H), 1,60-1,27 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
44	MS m/z 393,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 3,5, 1,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 11,6, 9,4 Hz, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,01 (ddd, J = 19,4, 12,4, 6,2 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 11,2 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
45	MS m/z 393,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 3,5, 1,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,13 (dd, J = 10,6, 3,4 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 11,6, 9,3 Hz, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15-1,89 (m, 3H), 1,55-1,39 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
48	MS m/z 387,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 10,0, 4,7 Hz, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 4,81-4,70 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,93 (td, J = 10,5, 3,7 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,94 (ddd, J = 26,5, 24,0, 11,4 Hz, 4H), 1,62-1,34 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
57	MS m/z 503,7 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, J = 5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,06 (dd, J = 27,5, 12,8 Hz, 2H), 1,88 (t, J = 12,9 Hz, 2H), 1,64-1,41 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables).
58	MS m/z 503,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,25-3,14 (m, 1H), 3,05 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 25,5, 13,1 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,58-1,36 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
59	MS m/z 377,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,44-7,39 (m, 1H), 6,37-6,29 (m, 2H), 4,79-4,69 (m, 2H), 3,14-2,96 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,09 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 2,00 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 1,89 (d, <i>J</i> = 20,1 Hz, 2H), 1,62-1,40 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables).
60	MS m/z 377,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,42 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 6,36-6,30 (m, 2H), 4,79-4,68 (m, 2H), 3,08 (td, <i>J</i> = 11,2, 3,5 Hz, 1H), 2,99 (t, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 1,99 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,65-1,37 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
61	MS m/z 379,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,42 (dd, <i>J</i> = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 6,34 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 2H), 4,80-4,69 (m, 2H), 4,61 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,60 (td, <i>J</i> = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 2,96 (td, <i>J</i> = 11,4, 4,1 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,84 (dt, <i>J</i> = 24,7, 8,7 Hz, 2H), 1,61 (ddd, <i>J</i> = 24,4, 12,6, 4,7 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
62	MS m/z 379,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,42 (dd, <i>J</i> = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 6,33 (ddd, <i>J</i> = 3,8, 3,2, 1,3 Hz, 2H), 4,79-4,69 (m, 2H), 4,51 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,58 (td, <i>J</i> = 11,7, 2,9 Hz, 1H), 2,80 (ddd, <i>J</i> = 11,3, 9,3, 4,1 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,13 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 1,90-1,71 (m, 2H), 1,53 (ddd, <i>J</i> = 24,1, 12,8, 4,5 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
63	MS m/z 389,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,40-7,35 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 4,76 (c, <i>J</i> = 15,1 Hz, 2H), 4,51 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,58 (td, <i>J</i> = 11,6, 2,9 Hz, 1H), 2,80 (ddd, <i>J</i> = 11,3, 9,3, 4,1 Hz, 1H), 2,38 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 3H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
64	MS m/z 389,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,40-7,35 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 4,82-4,74 (m, 2H), 4,70 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,63 (td, <i>J</i> = 11,5, 3,4 Hz, 1H), 3,13 (ddd, <i>J</i> = 11,6, 9,7, 4,1 Hz, 1H), 2,40 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,86 (dd, <i>J</i> = 11,0, 3,9 Hz, 2H), 1,70 (ddd, <i>J</i> = 24,4, 12,3, 4,7 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
65	MS m/z 453,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ: 7,40-7,32 (m, 5H), 5,31 (s, 1H), 4,83 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 3,11 (dd, <i>J</i> = 14,6, 6,9 Hz, 1H), 2,83 (td, <i>J</i> = 10,5, 3,9 Hz, 1H), 2,03 (t, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 1,83 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 1,41-1,22 (m, 4H). (No se observan 2 protones intercambiables)
66	MS m/z 453,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ: 7,35 (dt, <i>J</i> = 10,7, 4,4 Hz, 5H), 5,30 (s, 1H), 4,84 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,11 (dd, <i>J</i> = 14,6, 6,8 Hz, 1H), 2,83 (td, <i>J</i> = 10,4, 3,9 Hz, 1H), 2,03 (t, <i>J</i> = 12,3 Hz, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,45-1,22 (m, 4H). (No se observan 2 protones intercambiables)
69	MS m/z 455,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ: 7,40-7,31 (m, 5H), 5,30 (s, 1H), 4,85 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 4,62 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 11,5, 4,5 Hz, 1H), 3,56 (td, <i>J</i> = 11,8, 2,8 Hz, 1H), 2,84-2,68 (m, 1H), 2,18 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 1,82 (dt, <i>J</i> = 30,8, 11,4 Hz, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
70	MS m/z 455,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ: 7,39-7,30 (m, 5H), 5,30 (s, 1H), 4,85 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 4,62 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 11,6, 4,6 Hz, 1H), 3,56 (td, <i>J</i> = 11,8, 2,7 Hz, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,18 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Compuesto	Datos de espectros
85	MS m/z 484,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 8,19 (s, 0,8H, ácido fórmico), 7,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,64 (dd, J = 6,4, 3,4 Hz, 1H), 3,33-3,25 (m, 2H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,76-1,54 (m, 6H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,15-1,05 (m, 1H). MS m/z 484,0 $[M+H]^+$;
86	MS m/z 420,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,28 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 5,0, 3,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,89 (dt, J = 14,2, 6,5 Hz, 2H), 1,96-1,55 (m, 10H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H) (no se observan 3 protones intercambiables)
87	MS m/z 420,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,28 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,89 (dt, J = 14,0, 6,4 Hz, 2H), 1,96-1,55 (m, 10H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H) (no se observan 3 protones intercambiables).
107	MS m/z 372,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,37-7,30 (m, 4H), 7,25 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,37-3,32 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29-2,13 (m, 2H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,67-1,56 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
108	MS m/z 454,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,34 (d, J = 6,7 Hz, 5H), 6,41 (s, 1H), 4,69 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,60 (dt, J = 11,6, 5,9 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,16 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,81 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H) (no se observan 3 protones intercambiables)
109	MS m/z 388,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,37-7,30 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,3, 4,5 Hz, 1H), 3,60 (td, J = 11,7, 2,8 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,15 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,81 (dt, J = 21,4, 11,1 Hz, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H) (no se observan 3 protones intercambiables)
110	MS m/z 408,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,38-7,31 (m, 4H), 7,26 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,68 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,60 (td, J = 11,6, 3,0 Hz, 1H), 2,86 (td, J = 11,3, 4,1 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,58 (ddd, J = 24,3, 12,6, 4,5 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
113	MS m/z 454,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,32 (dt, J = 23,5, 6,9 Hz, 5H), 6,41 (s, 1H), 4,69 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,05 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,87 (td, J = 11,2, 4,0 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,63-1,50 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
114	MS m/z 382,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,45 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,34 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,93 (s a, 1H), 1,65 (s a, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
115	MS m/z 444,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,45 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,35 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 4,72 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,61 (d, J = 12,4 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Compuesto	Datos de espectros
116	MS m/z 398,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,45 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 6,37-6,34 (m, 1H), 6,33 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 4,67 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,59 (td, <i>J</i> = 11,6, 3,0 Hz, 1H), 3,33 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,16 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 1,83 (dd, <i>J</i> = 24,4, 20,5 Hz, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
117	MS m/z 382,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,45 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,34 (d, <i>J</i> = 14,1 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,93 (s a, 1H), 1,65 (s a, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
118	MS m/z 444,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,45 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,38-6,30 (m, 2H), 4,67 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,59 (td, <i>J</i> = 11,6, 3,0 Hz, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,15 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,56 (ddd, <i>J</i> = 24,2, 12,6, 4,6 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
119	MS m/z 398,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,45 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,42-6,28 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,13 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1H), 3,66 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 3,37 (dd, <i>J</i> = 10,6, 4,0 Hz, 1H), 2,31 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 1,85 (dd, <i>J</i> = 20,3, 8,8 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
120	MS m/z 362,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,44 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,35 (dd, <i>J</i> = 3,2, 1,9 Hz, 1H), 6,29 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,35 (s a, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,29-2,13 (m, 2H), 1,96-1,75 (m, 4H), 1,58 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
122	MS m/z 532,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,00 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,26 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 2,01-1,62 (m, 11H). (No se observan 3 protones intercambiables)
123	MS m/z 532,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,00 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 3,35 (s a, 1H), 2,26 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 1,78 (td, <i>J</i> = 34,6, 17,7 Hz, 11H). (No se observan 3 protones intercambiables)
126	MS m/z 388,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,38-7,22 (m, 5H), 6,34 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,52 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 4,04 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 3,65-3,54 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,15 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 1,81 (dd, <i>J</i> = 29,4, 13,3 Hz, 2H), 1,54 (ddd, <i>J</i> = 24,3, 12,9, 4,5 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
132	MS m/z 500,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,37-7,31 (m, 4H), 7,26 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,07 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 3,61 (t, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 3,08 (d, <i>J</i> = 42,5 Hz, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,60 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
133	MS m/z 378,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,44 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,35 (dd, <i>J</i> = 3,2, 1,8 Hz, 1H), 6,30 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 4,53-4,49 (m, 3H), 4,03 (dd, <i>J</i> = 11,4, 4,4 Hz, 1H), 3,59 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 2,85 (ddd, <i>J</i> = 11,2, 9,3, 4,1 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (d, <i>J</i> = 12,6 Hz, 1H), 1,80 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 2H), 1,53 (dd, <i>J</i> = 11,5, 4,4 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
134	MS m/z 378,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,44 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,38-6,33 (m, 1H), 6,30 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 4,53 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 3H), 4,02 (s, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 2,88 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 1,85 (d, <i>J</i> = 50,0 Hz, 2H), 1,55 (dd, <i>J</i> = 11,6, 4,5 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
136	MS m/z 500,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,37-7,31 (m, 4H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,96 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,13 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 3,67 (dd, <i>J</i> = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,36 (d, <i>J</i> = 14,9 Hz, 1H), 1,95-1,78 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
143	MS m/z 445,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,45-7,39 (m, 1H), 6,35 (dd, <i>J</i> = 4,1, 2,3 Hz, 2H), 4,75 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 4,67 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 4,02 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 2,79 (dd, <i>J</i> = 4,1, 1,9 Hz, 1H), 2,14 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 1,78 (s, 2H), 1,62-1,50 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
145	MS m/z 362,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,46-7,42 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,35 (dd, <i>J</i> = 3,2, 1,9 Hz, 1H), 6,31-6,26 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,33 (s, 1H), 2,36 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H), 2,29-2,23 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 4H), 1,62 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
154	MS m/z 489,7 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,82 (dd, <i>J</i> = 15,2, 7,8 Hz, 2H), 2,41 (dd, <i>J</i> = 14,1, 7,4 Hz, 2H), 1,96 (ddd, <i>J</i> = 29,8, 14,9, 7,1 Hz, 6H). (No se observan 3 protones intercambiables)
155	MS m/z 428,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,45 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,34 (d, <i>J</i> = 14,6 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,55-3,39 (m, 2H), 2,34 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 2,19 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 1,95-1,74 (m, 3H), 1,61 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
156	MS m/z 408,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,38-7,31 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,76 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 12,4, 3,1 Hz, 1H), 3,62 (td, <i>J</i> = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 2,99 (td, <i>J</i> = 11,3, 4,1 Hz, 1H), 2,21 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,65 (ddd, <i>J</i> = 24,5, 12,4, 4,4 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
157	MS m/z 518,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 1,88 (dd, <i>J</i> = 24,5, 11,0 Hz, 6H), 1,77-1,67 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
158	MS m/z 434,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,89 (dt, <i>J</i> = 13,9, 6,3 Hz, 2H), 2,04-1,84 (m, 6H), 1,67 (d, <i>J</i> = 19,5 Hz, 6H), 1,20 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
159	MS m/z 392,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,34 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Hz, 4H), 7,27 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,52-3,39 (m, 2H), 2,34 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 2,20 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,90 (dd, <i>J</i> = 14,0, 6,3 Hz, 2H), 1,62 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
160	MS m/z 372,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,37-7,30 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,65-3,56 (m, 2H), 2,39-2,30 (m, 5H), 2,02-1,90 (m, 3H), 1,78 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
161	MS m/z 438,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,42-7,25 (m, 5H), 6,40 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,61-3,47 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,23 (dd, J = 12,7, 5,2 Hz, 1H), 1,98-1,83 (m, 3H), 1,69 (dd, J = 21,6, 8,0 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
162	MS m/z 489,7 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,50 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,37 (dd, J = 12,3, 4,7 Hz, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 1,99-1,78 (m, 3H), 1,64 (d, J = 8,7 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
163	MS m/z 518,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,05-1,89 (m, 6H), 1,73 (s, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
164	MS m/z 434,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,27 (t, J = 4,1 Hz, 2H), 2,89 (dd, J = 12,1, 7,5 Hz, 2H), 2,00-1,74 (m, 8H), 1,63 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
165	MS m/z 428,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,45 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,38-6,28 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,53-3,38 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,17 (dt, J = 12,6, 6,2 Hz, 1H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,60 (dd, J = 18,9, 10,1 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
166	MS m/z 438,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,32 (dt, J = 23,5, 6,9 Hz, 5H), 6,41 (s, 1H), 4,69 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,05 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,87 (td, J = 11,2, 4,0 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,63-1,50 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
167	MS m/z 392,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,34 (d, J = 5,8 Hz, 4H), 7,26 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,56-3,45 (m, 2H), 2,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,04 (s a, 1H), 1,91 (s a, 2H), 1,66 (s a, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
173	MS m/z 395,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,44 (s, 1H), 6,64 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,91 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 26,6, 12,4 Hz, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,60-1,35 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
174	MS m/z 398,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,45 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,38-6,31 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,07 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 10,9, 3,6 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,51-3,38 (m, 2H), 3,19 (t, J = 20,6 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
179	MS m/z 414,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 5,0, 3,6 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,18-3,95 (m, 2H), 3,60 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,20 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,68 (dd, J = 21,4, 10,0 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
197	MS m/z 453,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,51 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,26 (dd, J = 17,4, 8,5 Hz, 1H), 3,06 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,09 (dd, J = 23,0, 12,5 Hz, 2H), 1,89 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,69-1,45 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
201	MS m/z 477,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,45-7,41 (m, 1H), 6,37-6,32 (m, 2H), 4,82-4,70 (m, 2H), 3,78 (dd, J = 28,1, 12,0 Hz, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,12-1,91 (m, 3H), 1,71 (dd, J = 16,7, 11,9 Hz, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H), (No se observan 3 protones intercambiables)
215	MS m/z 493,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,20 (dd, J = 59,8, 56,2 Hz, 1H), 7,31-6,91 (m, 3H), 5,08-4,91 (m, 3H), 4,17 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,63 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 47,9 Hz, 1H), 2,39-2,22 (m, 1H), 2,11-1,66 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
218	MS m/z 408,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,39-7,31 (m, 4H), 7,27 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,62 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,75 (dd, J = 11,3, 7,4 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
224	MS m/z 493,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,15 (dd, J = 60,9, 56,5 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 5,0, 3,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,69-4,61 (m, 3H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,49 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,06-1,74 (m, 1H), 1,69 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,60-1,36 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
225	MS m/z 523,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,26 (dd, J = 60,5, 56,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,45-6,26 (m, 2H), 4,80 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 4,71 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 11,3, 4,4 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,93 (td, J = 10,5, 3,9 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,94 (dt, J = 13,2, 9,0 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,54 (ddd, J = 16,9, 13,1, 3,9 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
231	MS m/z 376,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,44 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,35 (dd, J = 3,2, 1,9 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,84 (td, J = 10,5, 3,8 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,04 (dd, J = 13,8, 4,4 Hz, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,85 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 1,57-1,32 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
232	MS m/z 394,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 11,5, 4,2 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,38 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
237	MS m/z 406,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,38-7,32 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,04 (dd, J = 23,0, 13,1 Hz, 2H), 1,86 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,43 (dt, J = 27,5, 12,0 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
243	MS m/z 491,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,43 (s, 1H), 6,38-6,33 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,83-4,69 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,4; 2,8 Hz, 1H), 3,41 (td, J = 10,6; 4,0 Hz, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
244	MS m/z 432,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,17 (dd, J = 59,4, 56,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,36 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 4,98 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 4,20 (dd, J = 11,6, 4,4 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 24,0, 13,4 Hz, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
248	MS m/z 493,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,22 (dd, J = 60,3, 56,6 Hz, 1H), 7,31-6,91 (m, 3H), 5,06-4,93 (m, 2H), 4,74 (dd, J = 21,5, 10,1 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 11,4, 4,3 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 28,0, 17,6 Hz, 1H), 3,15-2,84 (m, 1H), 2,19 (dd, J = 18,3, 13,5 Hz, 1H), 1,93 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,55 (dd, J = 24,2, 9,2 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
251	MS m/z 454,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,50-8,47 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,66-3,68 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
254	MS m/z 540,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,24 (dd, J = 60,6, 56,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 10,3, 6,7 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,61-1,45 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
257	MS m/z 457,95 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,20 (d a, J = 4,9 Hz, 1H), 6,98 (s a, 1H), 6,88 (s a, 1H), 6,21-6,66 (m, 2H), 5,07 (s a, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,98-3,18 (m, 1H), 1,96-2,20 (m, 2H), 1,74-1,93 (m, 2H), 1,31-1,63 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
260	MS m/z 378,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,44 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,37-6,28 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 11,4, 4,4 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,46 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
262	MS m/z 447,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,19 (dd, J = 60,4, 56,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,17 (dd, J = 11,5, 4,3 Hz, 1H), 3,63 (td, J = 12,2, 2,1 Hz, 1H), 2,30 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,01 (dd, J = 9,1, 3,9 Hz, 1H), 1,88-1,64 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
265	MS m/z 507,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,76 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,04 (dd, J = 14,6, 10,3 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 26,2, 8,8 Hz, 2H), 1,94 (dd, J = 33,6, 19,7 Hz, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
266	MS m/z 506,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 3,5, 1,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,99 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,77 (s, 3H), 4,18-4,10 (m, 1H), 3,68 (td, J = 11,2; 3,6 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,0, 3,9 Hz, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 1,98-1,79 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
270	MS m/z 476,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,24 (dd, J = 61,1, 56,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,48-6,31 (m, 2H), 4,71 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,13 (dd, J = 11,4, 4,9 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 30,9, 20,5 Hz, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,21 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 14,7 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
271	MS m/z 432,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,17 (dd, J = 59,4, 56,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,36 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 4,98 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 4,20 (dd, J = 11,6, 4,4 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 24,0, 13,4 Hz, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
273	MS m/z 431,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,21 (dd, J = 60,9, 56,6 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,38 (dt, J = 7,0, 2,2 Hz, 2H), 4,69 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,13 (dd, J = 11,4, 4,5 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 17,8, 6,1 Hz, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,21 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,78 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,56 (dt, J = 24,6, 6,9 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
279	MS m/z 427,95 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,11-7,28 (m, 2H), 6,95-7,02 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,32 (s a, 1H), 3,22-3,25 (m, 1H), 2,06 (s a, 2H), 1,71-1,89 (m, 2H), 1,28-1,61 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
280	MS m/z 386,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,37-7,21 (m, 5H), 6,31 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 2,97 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,07-1,79 (m, 4H), 1,61-1,30 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
281	MS m/z 491,0 [M-H] ⁻ ; ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,35-7,98 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,78 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,83 (s, 1H), 1,98 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,33 (c, J = 11,2 Hz, 1H). (No se observan 2 protones intercambiables).
283	MS m/z 459,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 6,60 (s, 1H), 4,10-3,94 (m, 2H), 3,26-3,10 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,15-1,97 (m, 2H), 1,96-1,75 (m, 5H), 1,59-1,30 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
285	MS m/z 460,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,78 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,89 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,04 (td, J = 11,8, 3,9 Hz, 2H), 3,56 (td, J = 11,7, 2,3 Hz, 1H), 3,40 (td, J = 11,5, 4,3 Hz, 1H), 3,25 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,08 (td, J = 10,2, 4,5 Hz, 1H), 2,02-1,84 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
286	MS m/z 460,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 6,60 (s, 1H), 4,10-3,94 (m, 2H), 3,26-3,10 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,15-1,97 (m, 2H), 1,96-1,75 (m, 5H), 1,59-1,30 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
291	MS m/z 448,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,75 (dd, J = 27,8, 10,0 Hz, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,04 (dd, J = 39,0, 27,5 Hz, 3H), 1,73 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 11,6 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
295	MS m/z [M+H] ⁺ 497,8; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,45 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 4H), 7,17 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,09-1,91 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,40 (s, 3H). Sal del ácido fórmico, (No se observan 3 protones intercambiables).
296	MS m/z 395,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,45 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,34 (dd, J = 12,6, 2,3 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,19 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,05 (dd, J = 27,2, 12,7 Hz, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
301	MS m/z 414,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 6,63-6,60 (m, 1H), 4,06 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 3,17 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1H), 2,93 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 2,03 (dd, <i>J</i> = 24,3, 12,8 Hz, 2H), 1,93-1,74 (m, 4H), 1,64-1,26 (m, 5H). (No se observan 3 protones intercambiables)
304	MS m/z 521,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,00 (t, <i>J</i> = 57,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,57-1,27 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
305	MS m/z 448,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,29-7,96 (m, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,6 Hz, 1H), 5,06-4,92 (m, 3H), 4,20 (dd, <i>J</i> = 11,5, 4,3 Hz, 1H), 3,67 (t, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 3,53 (td, <i>J</i> = 11,1, 4,2 Hz, 1H), 2,36 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 2,15-1,96 (m, 1H), 1,95-1,76 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
308	MS m/z 368,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 6,63 (s, 1H), 4,07 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,03 (dd, <i>J</i> = 25,7, 11,3 Hz, 2H), 1,89-1,77 (m, 5H), 1,60-1,30 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
321	MS m/z 388,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,34 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 5H), 6,34 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,09 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 3,96 (dd, <i>J</i> = 11,6, 4,5 Hz, 1H), 3,61 (t, <i>J</i> = 11,5 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,38 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 3H), 2,03 (dd, <i>J</i> = 13,3, 4,2 Hz, 1H), 1,70 (d, <i>J</i> = 16,3 Hz, 21H). (No se observan 3 protones intercambiables)
334	MS m/z 431,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,68-8,04 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,71 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 2H), 3,61-3,76 (m, 1H), 2,86-3,01 (m, 1H), 1,96-2,09 (m, 2H), 1,79 (s a, 3H), 1,20-1,52 (m, 3H) (no se observan 3 protones intercambiables)
337	MS m/z 415,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,78 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,13 (s, 1H), 1,95 (s, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
343	MS m/z 415,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 6,64 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H), 3,60 (dt, <i>J</i> = 11,8, 6,0 Hz, 1H), 2,92-2,77 (m, 1H), 2,15 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 1,85-1,75 (m, 5H), 1,66-1,51 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
346	MS m/z 448,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,29-7,96 (m, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,6 Hz, 1H), 5,06-4,92 (m, 3H), 4,20 (dd, <i>J</i> = 11,5, 4,3 Hz, 1H), 3,67 (t, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 3,53 (td, <i>J</i> = 11,1, 4,2 Hz, 1H), 2,36 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 2,15-1,96 (m, 1H), 1,95-1,76 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
351	MS m/z 457,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,43 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,10-3,98 (m, 5H), 3,78 (s a, 1H), 3,52 (t, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H), 3,18 (t, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 3,07 (s a, 1H), 2,45 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 1,73 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
356	MS m/z 444,0 [M-H] ⁻ ; ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,97 (t a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,04 (s a, 1H), 6,92 (t, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,66 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,98-3,44 (m, 4H), 1,92 (s a, 2H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,04-1,43 (m, 4H)

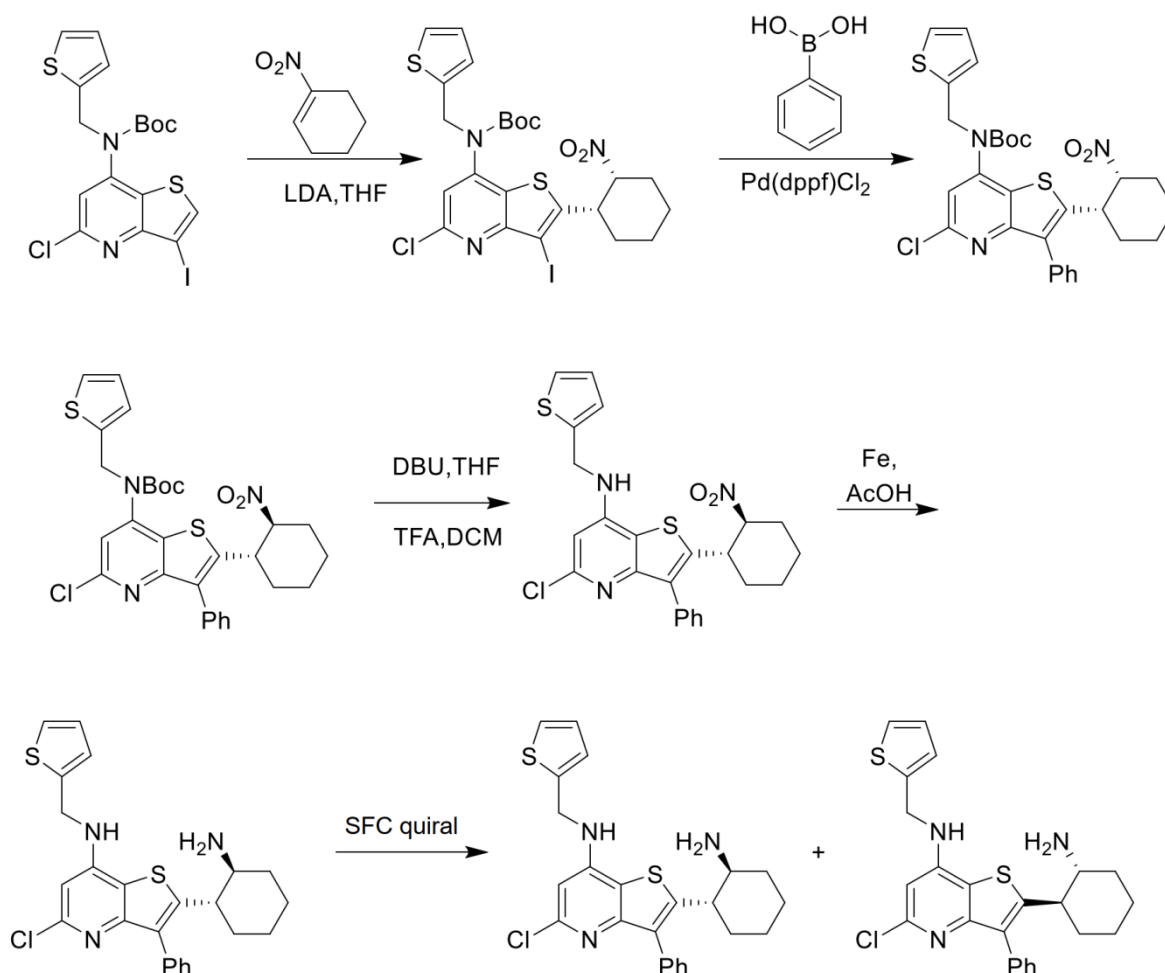
Compuesto	Datos de espectros
360	MS m/z 408,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,16-7,23 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,68-4,72 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,24-3,29 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 2H), 1,75-1,92 (m, 2H), 1,56-1,69 (m, 1H), 1,36-1,51 (m, 3H) (no se observan 4 protones intercambiables)
361	MS m/z 440,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 8,55 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,60-5,58 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,26 (dd, J = 11,8, 3,4 Hz, 1H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 4H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 4H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,54-1,41 (m, 3H). Sal del ácido fórmico (no se observan 3 protones intercambiables).
363	MS m/z 348,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 6,55 (s, 1H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,02-2,78 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 2,09-1,86 (m, 3H), 1,85-1,75 (m, 3H), 1,62-1,34 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
364	MS m/z 455,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,49 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,16-3,97 (m, 2H), 3,56 (dd, J = 11,8, 9,4 Hz, 1H), 3,41 (td, J = 11,2, 4,3 Hz, 1H), 3,25 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,08 (dt, J = 10,1, 5,0 Hz, 1H), 2,04-1,82 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
368	MS m/z 406,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,37-7,31 (m, 4H), 7,26 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 2,93 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,49 (dd, J = 37,7, 28,3 Hz, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
384	MS m/z 457,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,10-3,98 (m, 5H), 3,78 (s a, 1H), 3,52 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,07 (s a, 1H), 2,45 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 12,9 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
389	MS m/z 398,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,35 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30-6,23 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 10,9 Hz, 4H), 2,05 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,79 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
391	MS m/z 521,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,00 (t, J = 57,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,64-6,18 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,59-1,27 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
392	MS m/z 431,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 8,05-8,40 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,85 (d a, J = 2,8 Hz, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,10-4,21 (m, 1H), 3,55-3,66 (m, 1H), 2,95-3,09 (m, 1H), 2,19-2,31 (m, 1H), 1,90-2,06 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,53-1,65 (m, 1H) (no se observan 3 protones intercambiables)
398	MS m/z 416,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 6,63 (s, 1H), 4,08-3,98 (m, 4H), 3,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,24 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 10,3, 4,6 Hz, 1H), 2,03-1,82 (m, 2H), 1,80 (t, J = 2,0 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
400	MS m/z 410,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 8,44 (s, 1H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,46-5,67 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,13-3,19 (m, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 1,96-2,09 (m, 2H), 1,73-1,89 (m, 2H), 1,52-1,69 (m, 1H), 1,33-1,50 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
401	MS m/z 376,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,44 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,35 (dd, <i>J</i> = 3,2, 1,9 Hz, 1H), 6,30 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,84 (td, <i>J</i> = 10,5, 3,8 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,04 (dd, <i>J</i> = 13,8, 4,4 Hz, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,85 (t, <i>J</i> = 10,7 Hz, 2H), 1,57-1,32 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
405	MS m/z 414,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,62 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,14-4,00 (m, 2H), 3,67-3,50 (m, 3H), 3,41 (s, 1H), 2,07 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H), 1,76 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
406	MS m/z 408,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,39-7,31 (m, 4H), 7,27 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,07 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 3,99 (dd, <i>J</i> = 11,0, 4,1 Hz, 1H), 3,60 (t, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1H), 3,48 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 3,40 (dd, <i>J</i> = 9,9, 4,1 Hz, 1H), 3,15 (td, <i>J</i> = 10,4, 4,0 Hz, 1H), 2,00 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 1,73-1,58 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
407	MS m/z 415,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,78 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,06 (dd, <i>J</i> = 19,4, 8,1 Hz, 2H), 3,55 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 3,45 (d, <i>J</i> = 22,3 Hz, 2H), 3,13 (s, 1H), 1,96 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
408	MS m/z 507,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,79 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,08 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 2H), 3,58 (t, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H), 3,43 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,29 (s, 2H), 1,98 (dd, <i>J</i> = 31,8, 14,2 Hz, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
409	MS m/z 448,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,32 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,75 (dd, <i>J</i> = 27,8, 10,0 Hz, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,04 (dd, <i>J</i> = 39,0, 27,5 Hz, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 14,7 Hz, 1H), 1,51 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
412	MS m/z 477,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,45-7,41 (m, 1H), 6,37-6,32 (m, 2H), 4,82-4,70 (m, 2H), 3,78 (dd, <i>J</i> = 28,1, 12,0 Hz, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,12-1,91 (m, 3H), 1,71 (dd, <i>J</i> = 16,7, 11,9 Hz, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
416	MS m/z 540,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,24 (dd, <i>J</i> = 60,5, 56,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 5,00 (t, <i>J</i> = 9,7 Hz, 2H), 4,71 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H), 4,13 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,56 (t, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 2,92 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 2,21 (d, <i>J</i> = 12,6 Hz, 1H), 2,03-1,84 (m, 1H), 1,77 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H), 1,54 (dd, <i>J</i> = 24,1, 8,9 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
418	MS m/z 440,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,87 (s, 1H), 7,11-7,34 (m, 5H), 4,72 (s, 2H), 3,83-3,98 (m, 1H), 2,99-3,12 (m, 1H), 1,95-2,14 (m, 2H), 1,75-1,91 (m, 3H), 1,31-1,50 (m, 3H) (no se observan 3 protones intercambiables)
421	MS m/z 445,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,44 (s, 1H), 8,04-7,69 (m, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, <i>J</i> = 5,2, 3,5 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,05 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 2H), 1,89-1,71 (m, 3H), 1,52-1,24 (m, 3H). Sal del ácido fórmico, (No se observan 3 protones intercambiables).

Compuesto	Datos de espectros
422	MS m/z 523,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,26 (dd, J = 60,5, 56,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,35 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 4,80 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 11,6, 4,4 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,04-1,88 (m, 1H), 1,78 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,65-1,48 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
423	MS m/z 448,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,29-7,96 (m, 1H), 7,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 5,0, 3,6 Hz, 1H), 5,06-4,92 (m, 3H), 4,20 (dd, J = 11,5, 4,3 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 11,1, 4,2 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,15-1,96 (m, 1H), 1,95-1,76 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
425	MS m/z 376,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,20 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,79 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,33 (ddd, J = 10,1, 10,1, 5,5 Hz, 1H), 2,62-2,42 (m, 3H), 2,25-2,14 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
426	MS m/z 476,8 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,24 (dd, J = 61,1, 56,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,72 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,40-6,27 (m, 2H), 4,73 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,58 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,22 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,63-1,48 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
428	MS m/z 414,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 6,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,03 (dd, J = 23,6, 12,6 Hz, 2H), 1,94-1,73 (m, 4H), 1,61-1,27 (m, 5H). (No se observan 3 protones intercambiables)
432	MS m/z 453,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,38 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,22 (dd, J = 15,5, 6,8 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,08 (dd, J = 20,6, 13,3 Hz, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,67-1,35 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
442	MS m/z 370,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 6,51 (s, 1H), 5,80-5,67 (m, 1H), 5,50 (dtd, J = 10,7, 6,4, 1,8 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,46-3,35 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,80 (d, J = 6,9, 3H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,67-1,42 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Ejemplo 3

Preparación del Compuesto 129 y Compuesto 138



Etapas 1: N-[5-Cloro-3-yodo-2-[(1S,2R)-2-nitrociclohexil]tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-(5-cloro-3-yodo-tieno[3,2-b]piridin-7-il)-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (1, 1 g, 2,0 mmol) en THF (10 ml) se le añadió diisopropilamida de litio (2 M) en THF/heptano/etilbenceno (1,28 ml) a -78 °C, se agitó durante 1 h, a continuación se le añadió 1-nitrociclohexeno (2, 497,5 mg, 4 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por columna ultrarrápida eluyendo con (EtOAc/PE, ~5,1 %) para dar N-[5-cloro-3-yodo-2-[(1S,2R)-2-nitrociclohexil]tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (1,1 g, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* 633,8 [M+H]⁺.

Etapas 2: N-[5-Cloro-2-[(1S,2R)-2-nitrociclohexil]-3-fenil-tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-[5-cloro-3-yodo-2-[(1S,2R)-2-nitrociclohexil]tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H₂O (1,2 ml) se le añadieron K₂CO₃ (163,26 mg, 1,2 mmol) y ácido fenilborónico (57,7 mg, 0,473 mmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 65 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, a continuación se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para obtener un producto en bruto que se purificó por columna ultrarrápida eluyendo con (EtOAc/PE, ~15 %) para dar N-[5-cloro-2-[(1S,2R)-2-nitrociclohexil]-3-fenil-tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 72 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. MS *m/z* 583,9 [M+H]⁺.

Etapas 3: N-[5-Cloro-2-[(1S,2S)-2-nitrociclohexil]-3-fenil-tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-[5-cloro-2-[(1S,2R)-2-nitrociclohexil]-3-fenil-tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,3 mmol) en THF (5 ml) se le añadió diazabicycloundecano (52 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 h. La mezcla se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar N-[5-cloro-2-[(1S,2S)-2-nitrociclohexil]-3-fenil-tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (140 mg, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,51 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,69 (td, *J* = 11,4; 4,1 Hz, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,10 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,98-1,77 (m, 4H), 1,61 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapas 4: 5-Cloro-2-[(1S,2S)-2-nitrociclohexil]-3-fenil-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

A una solución de N-[5-cloro-2-[(1S,2S)-2-nitrociclohexil]-3-fenil-tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (140 mg, 0,2 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (4 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar la 5-cloro-2-[(1S,2S)-2-nitrociclohexil]-3-fenil-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina en bruto (116 mg, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. MS *m/z* 484,0 [M+H]⁺.

Etapas 5: 2-[(1S,2S)-2-Aminociclohexil]-5-cloro-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina y 2-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]-5-cloro-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno [3,2-b] piridin-7-amina

A una solución de 5-cloro-2-[(1S,2S)-2-nitrociclohexil]-3-fenil-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (116 mg, 0,2 mmol) en MeOH (8 ml) y AcOH (2 ml) se le añadió hierro (269 mg, 4,8 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se filtró con tierra de diatomeas, a continuación se concentró y se purificó por columna ultrarrápida eluyendo con (MeOH/DCM, ~6,4 %) para dar 2-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]-5-cloro-3-ciclopropil-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (8, 130 mg)

en forma de un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por SFC (DAICELCHIRALPAK®OJ, CO₂/MeOH supercrítica (7,0 mol/l de amoníaco al +0,1 % en MeOH)/MeOH) para dar 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (**Compuesto 129**, 28 mg, 22 % de rendimiento) y 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (**Compuesto 138**, 42,2 mg, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto 129: MS *m/z* 454,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ ppm 7,47 (dd, *J* = 9,0, 5,7 Hz, 2H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,29 (dd, *J* = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,98 (dd, *J* = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,99-2,81 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,79 (s, 2H), 1,64 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,29 (m, 2H) (no se observan 3 protones intercambiables).

Compuesto 138: MS *m/z* 454,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ ppm 7,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,46-7,39 (m, 3H), 7,30 (dd, *J* = 5,1, 1,2 Hz, 2H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,98 (dd, *J* = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,12 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,87 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,38-1,31 (m, 2H) (no se observan 3 protones intercambiables).

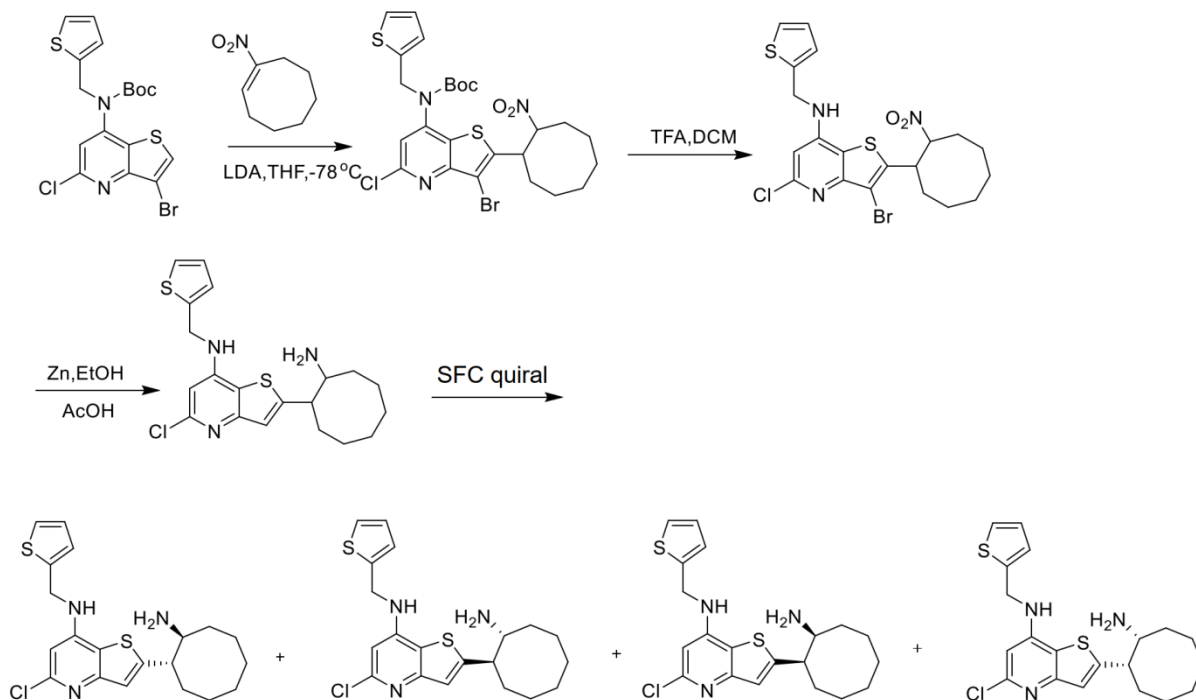
Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados, y seguido de resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
130	MS <i>m/z</i> 418,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,27 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,03 (dd, <i>J</i> = 35,4, 11,6 Hz, 2H), 1,88 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 3H), 1,58-1,31 (m, 4H), 1,04 (s, 2H), 0,97 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
131	MS <i>m/z</i> 440,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,47 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 5,2, 2,4 Hz, 3H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,23 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 2,15 (dd, <i>J</i> = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 1,90-1,80 (m, 3H), 1,52 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
135	MS <i>m/z</i> 440,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,46 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 7,29 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,23 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 2,23 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 3H), 1,50 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,4 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
137	MS <i>m/z</i> 418,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,27 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,53 (s, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,10 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 1,92 (dd, <i>J</i> = 31,7, 18,6 Hz, 4H), 1,64 (dd, <i>J</i> = 54,3, 11,9 Hz, 4H), 1,06 (s, 2H), 1,01 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
141	MS m/z 469,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,48 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 8,7, 7,0 Hz, 3H), 7,29 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,20 (s, 1H), 3,07 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1H), 1,97-1,81 (m, 4H), 1,73-1,58 (m, 10H). (No se observan 3 protones intercambiables)
142	MS m/z 469,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,51 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 2,08-1,58 (m, 10H). (No se observan 3 protones intercambiables)
267	MS m/z 402,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 3,2, 1,3 Hz, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 16,8, 10,9 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,42 (dd, J = 16,8, 2,1 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 10,9, 2,1 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,79 (ddd, J = 9,9, 9,8, 5,8 Hz, 1H), 3,67 (ddd, J = 9,8, 9,7, 5,3 Hz, 1H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,38-2,27 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
350	MS m/z 406,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,55 (s, 0,4H, ácido fórmico), 7,29 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,07 (dt, J = 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,03-6,91 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,38 (dd, J = 17,7, 2,2 Hz, 1H), 5,53 (dd, J = 11,7, 2,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,56 (td, J = 11,3; 4,2 Hz, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,02 (td, J = 10,2; 4,6 Hz, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
390	MS m/z 391,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,55 (s, 0,2H, ácido fórmico), 7,43 (s, 1H), 6,94 (dd, J = 17,7, 11,9 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 17,7, 2,4 Hz, 1H), 6,39-6,30 (m, 2H), 5,55 (dd, J = 11,7, 2,1 Hz, 1H), 4,80-4,69 (m, 2H), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,54 (td, J = 11,7; 2,6 Hz, 1H), 3,36 (td, J = 11,0; 4,5 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,99 (td, J = 10,2; 4,5 Hz, 1H), 1,96-1,81 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Ejemplo 4

Preparación del Compuesto 103, Compuesto 104, Compuesto 105 y Compuesto 106



Etapas 1. (3-Bromo-5-cloro-2-(2-nitrociclooctil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de 24-1 (1,0 g, 2,17 mmol) en THF (12 ml) se le añadió diisopropilamida de litio 2 M (1,63 ml) a -78°C , se agitó durante 1 h, a continuación se le añadió (E)-1-nitrociclooct-1-eno (506,3 mg, 3,26 mmol) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por columna ultrarrápida eluyendo con (EtOAc/PE, ~5,1 %) para dar 24-2 (550 mg, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,22 (dd, $J = 5,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,06-4,94 (m, 3H), 4,27 (dt, $J = 11,0, 3,8$ Hz, 1H), 2,51-2,32 (m, 3H), 2,10-1,90 (m, 3H), 1,81-1,67 (m, 6H), 1,44 (s, 9H).

Etapas 2. 3-Bromo-5-cloro-2-(2-nitrociclooctil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

A una solución de (3-bromo-5-cloro-2-(2-nitrociclooctil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (550 mg, 0,89 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió TFA (8 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 3-bromo-5-cloro-2-(2-nitrociclooctil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina en bruto (130 mg, 28 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. MS m/z 516,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3. 2-((1S,2S)-2-Aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina, 2-((1R,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina, 2-((1R,2S)-2-

aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina, y 2-((1S,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

A una solución de 24-3 (130 mg, 0,25 mmol) en MeOH (8 ml) y AcOH (2 ml) se le añadió hierro (82,5 mg, 1,26 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró con tierra de diatomeas, a continuación se concentró y se purificó por columna ultrarrápida eluyendo con (MeOH/DCM, ~6,4 %) para dar un sólido de color blanco. El sólido se purificó por SFC (DAICELCHIRALPAK®IC, CO₂/MeOH supercrítica (7,0 M de NH₃ al +0,1 % en MeOH/MeOH) para dar 2-((1R,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (**Compuesto 103**) 2,3 mg, 3 % de rendimiento), 2-((1S,2S)-2-aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (**Compuesto 104**, 8,9 mg, 11 % de rendimiento), 2-((1R,2S)-2-aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (**Compuesto 105**, 1,3 mg, 1,67 % de rendimiento) y 2-((1S,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (**Compuesto 106**, 18,1 mg, 23,21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto 103: MS *m/z* 406,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ ppm 7,29 (dd, *J* = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,14-1,84 (m, 6H), 1,77-1,58 (m, 6H) (no se observan 3 protones intercambiables).

Compuesto 104: MS *m/z* 406,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ ppm 7,29 (dd, *J* = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 3,5, 1,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,50 (dt, *J* = 10,7, 3,7 Hz, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,99 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,91-1,66 (m, 10H) (no se observan 3 protones intercambiables).

Compuesto 105: MS *m/z* 406,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ ppm 7,29 (dd, *J* = 5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,15-1,93 (m, 6H), 1,70 (d, *J* = 67,1 Hz, 6H) (no se observan 3 protones intercambiables).

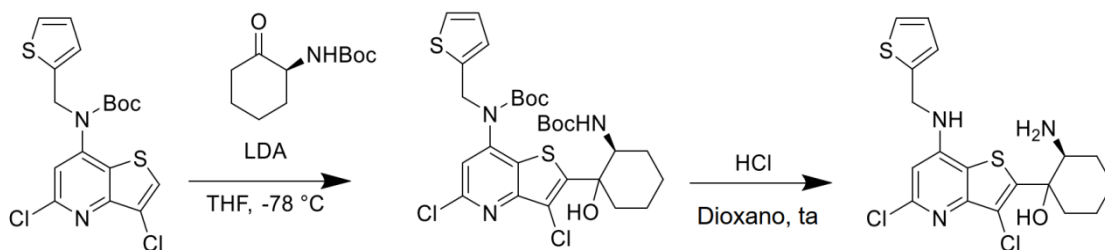
Compuesto 106: MS *m/z* 406,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ ppm 7,29 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,10 (s, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 38,6 Hz, 7H) (no se observan 3 protones intercambiables).

Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados, y seguido de resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
9	MS <i>m/z</i> 363,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: ppm 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,13, 1,13 Hz, 1 H) 7,11 (d, <i>J</i> = 1,38 Hz, 1 H) 7,05-7,08 (m, 1 H) 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,00, 3,50 Hz, 1 H) 6,45-6,54 (m, 1 H) 4,74 (s, 2 H) 3,42-3,62 (m, 2 H) 2,14 (s, 4 H) 1,61-1,87 (m, 2 H). (No se observan 3 protones intercambiables)

10	MS m/z 364,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: ppm 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,07, 1,19 Hz, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,07 (dd, <i>J</i> = 3,44, 1,06 Hz, 1 H) 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,13, 3,50 Hz, 1 H) 6,48 (s, 1 H) 4,74 (s, 2 H) 3,21-3,27 (m, 1 H) 3,01-3,15 (m, 1 H) 2,10-2,38 (m, 2 H) 1,83-1,97 (m, 3 H) 1,51-1,69 (m, 1 H). (No se observan 3 protones intercambiables)
21	MS m/z 378,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,80 (dd, <i>J</i> = 15,3, 6,9 Hz, 1H), 2,06 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 2H), 1,85 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 2H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,53-1,31 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
22	MS m/z 378,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,96 (dt, <i>J</i> = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,36 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 3H), 1,71-1,46 (m, 3H), 1,38-1,25 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
23	MS m/z 378,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 3,5, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,48 (d, <i>J</i> = 19,3 Hz, 1H), 4,74 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,00 (td, <i>J</i> = 10,8, 3,8 Hz, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,08 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 2H), 1,88 (t, <i>J</i> = 12,6 Hz, 2H), 1,35-1,24 (m, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
80	MS m/z 392,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 3,5, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,16 (dd, <i>J</i> = 11,6, 6,5 Hz, 1H), 2,95 (td, <i>J</i> = 9,4, 3,3 Hz, 1H), 1,98-1,83 (m, 5H), 1,70 (d, <i>J</i> = 15,2 Hz, 5H). (No se observan 3 protones intercambiables)
88	MS m/z 392,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 3,4, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,55 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 2H), 2,14 (s, 1H), 2,04-1,84 (m, 6H), 1,59 (s, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
89	MS m/z 392,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 1,91 (dd, <i>J</i> = 60,4, 36,1 Hz, 7H), 1,58 (s, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
90	MS m/z 392,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 3,4, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,13 (td, <i>J</i> = 9,7, 3,4 Hz, 1H), 2,09-1,84 (m, 6H), 1,71 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 4H). (No se observan 3 protones intercambiables)
111	MS m/z 364,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,55 (dd, <i>J</i> = 9,7, 5,8 Hz, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), 2,25-1,95 (m, 5H), 1,81 (dt, <i>J</i> = 13,9, 9,4 Hz, 1H), 1,68 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 9,1, 4,7 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
112	MS m/z 364,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,29 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 3,4, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,55 (dd, <i>J</i> = 9,7, 5,8 Hz, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), 2,25-1,95 (m, 5H), 1,81 (dt, <i>J</i> = 13,9, 9,4 Hz, 1H), 1,68 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 9,1, 4,7 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Ejemplo 5
Preparación del Compuesto 31



Etapas 1: (2-((2S)-2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-1-hidroxiciclohexil)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

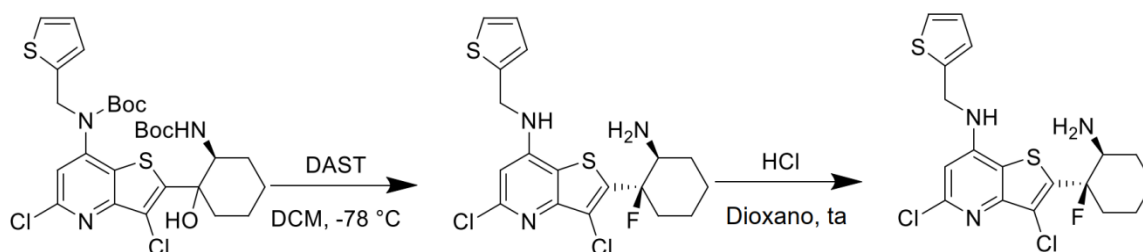
A una solución de N-(3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-il)-N-(2-tienilmetil)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,4815 mmol) en THF (2 ml), enfriado a -78 °C, se le añadió diisopropilamida de litio (2,0 M) en THF/heptano/etilbenceno (0,31 ml, 0,62 mmol, 1,3 equiv.). Después de 15 min, a la solución se reaccionó se le añadió una solución de (S)-N-Boc-2-aminociclohexanona (140 mg, 0,630172 mmol, 1,3 equiv.) en THF (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se interrumpió con NH₄Cl (ac. sat.). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (gradiente del 0-50 %) para proporcionar N-[2-[(2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-hidroxi-ciclohexil]-3,5-dicloro-tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *tert*-butilo (75 mg, 25 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. MS *m/z* 628,3, 630,1 [M+H]⁺, ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 7,29 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (dd, *J* = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,21 (s a, 1H), 1,80-1,95 (m, 4H), 1,63-1,73 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,30 (s, 9H).

Etapas 2: (2S)-2-Amino-1-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexanol

Procedimiento de desprotección de Boc general: Una solución de N-[2-[(2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-hidroxi-ciclohexil]-3,5-dicloro-tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *tert*-butilo (75 mg, 0,1193 mmol) y HCl (4 M) en dioxano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se filtró. La torta de filtro se purificó por HPLC preparativa eluyendo con ACN al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 % para proporcionar (2S)-2-amino-1-[3,5-dicloro-7-(2-tienilmetilamino)tieno[3,2-b]piridin-2-il]ciclohexanol (28 mg, 50 %). MS *m/z* 427,9, 429,8 [M+H]⁺, ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ: 7,18-7,22 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 4,9, 3,7 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,81 (dd, *J* = 11,5, 4,3 Hz, 1H), 2,39-2,57 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 3H), 1,56-1,75 (m, 3H), 1,40-1,56 (m, 1H). Sal HCl, (No se observan 5 protones intercambiables).

Ejemplo 6

Preparación del Compuesto 32



Etapas 1: (2-((1R,2S)-2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-1-fluorociclohexil)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de N-[2-[(2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-hidroxi-ciclohexil]-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *tert*-butilo (120 mg, 0,2 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml), enfriado a -78 °C, se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,1 ml, 0,8 mmol, 3 equiv.). Después de la agitación durante 1 h a -78 °C, la reacción se dejó calentar a ta durante 30 min y a continuación se interrumpió con NaHCO₃ (ac. sat.). La mezcla de reacción se diluyó con DCM y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (gradiente del 0-40 %) para proporcionar N-[2-[(2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-fluoro-ciclohexil]-3,5-dicloro-tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *tert*-butilo (58 mg, 48 %) en forma de un aceite transparente. MS *m/z* 630,1 632,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 7,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 6,73 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,41 (s a, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,11-4,21 (m, 1H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,26-2,37 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 2H), 1,48-1,61 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

Etapas 2: La desprotección de N-[2-[(2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-fluoro-ciclohexil]-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *tert*-butilo (58 mg, 0,1 mmol) usando el procedimiento de desprotección de Boc general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 5 dio 2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (34 mg, 85 %). MS *m/z* 429,9, 431,8 [M+H]⁺, ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ: 7,20 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,58-3,75 (m, 1H), 2,23-2,45 (m, 1H), 2,05 (d a, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,87 (d a, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,71-1,83 (m, 1H), 1,43-1,69 (m, 4H). Sal HCl, (No se observan 4 protones intercambiables).

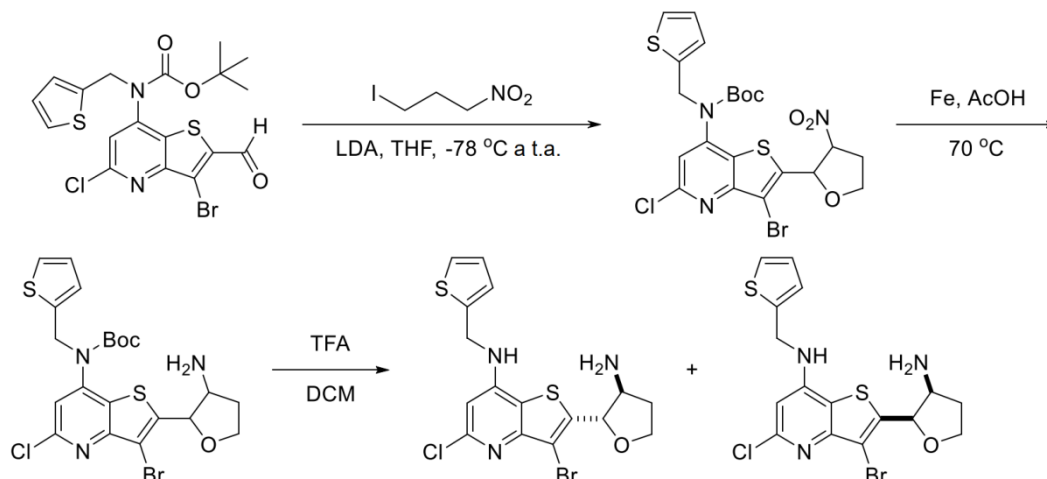
Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 sustituyendo los materiales de partida, reactivos, condiciones de reacción apropiados, y seguido de resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
37	MS <i>m/z</i> 467,9, 469,8, 471,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,24-7,43 (m, 5H), 6,54 (s, 1H), 4,37-4,54 (m, 1H), 2,52-2,77 (m, 1H), 2,15 (d a, <i>J</i> = 3,5 Hz, 2H), 1,64-2,07 (m, 5H). (No se observan 4 protones intercambiables)
38	MS <i>m/z</i> 413,9, 415,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,47 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz,

Compuesto	Datos de espectros
	1H), 6,74 (s, 1H), 6,33-6,43 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,23-4,39 (m, 1H), 2,41-2,67 (m, 1H), 2,11-2,32 (m, 2H), 1,63-2,06 (m, 5H). (No se observan 4 protones intercambiables)
41	MS m/z 394,0, 395,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: ppm 7,46 (d, <i>J</i> = 1,00 Hz, 1 H) 6,70 (s, 1 H) 6,28-6,43 (m, 2 H) 4,57 (s, 2 H) 3,83-4,04 (m, 1 H) 2,51 (s, 3 H) 2,07-2,37 (m, 3 H) 1,60-2,04 (m, 5 H). (No se observan 4 protones intercambiables).
121	MS m/z 400,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,45 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 6,36 (dd, <i>J</i> = 3,2, 1,9 Hz, 1H), 6,33 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,91 (ddd, <i>J</i> = 25,3, 11,3, 7,7 Hz, 1H), 2,77 (d, <i>J</i> = 38,9 Hz, 1H), 2,42-2,12 (m, 2H), 2,04-1,84 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
128	MS m/z 381,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,42 (dd, <i>J</i> = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 6,38-6,29 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,77-3,60 (m, 1H), 2,48 (dd, <i>J</i> = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 2,39 (dd, <i>J</i> = 14,5, 3,6 Hz, 4H), 2,23 (ddd, <i>J</i> = 11,3, 7,9, 3,3 Hz, 1H), 2,06-1,86 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Ejemplo 7

Preparación de los Compuestos 150 y 151



5 Etapa 1: (3-Bromo-5-cloro-2-(3-nitrotetrahidrofurano-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución en THF (10 ml) de (3-bromo-5-cloro-2-formiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (488 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con un procedimiento anterior, se le añadió 1-yodo-3-nitropropano (323 mg, 1,5 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se enfrió a -78 °C, momento en el que se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (1 M en hexanos, 1,3 ml, 1,3 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (gradiente del 5 al 35 %) para dar (3-

bromo-5-cloro-2-(3-nitrotetrahidrofurano-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo en forma de una mezcla de diastereómeros (368 mg, 64 % de rendimiento). MS *m/z* 576,0 [M+H]⁺.

Etapa 2: (2-(3-Aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

Se mezcló (3-bromo-5-cloro-2-(3-nitrotetrahidrofurano-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo en forma de una mezcla de diastereómeros (273 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.) con polvo de hierro (280 mg, 5 mmol, 10,0 equiv.) y ácido acético (5 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. Después del enfriamiento de la reacción, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con metanol (NH₃ al 0,1 %) en DCM (gradiente del 0 al 20 %) para dar (2-(3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo en forma de una mezcla diastereomérica (218 mg, 80 % de rendimiento). MS *m/z* 546,0 [M+H]⁺.

Etapa 3: 2-(trans-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina y 2-(cis-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina

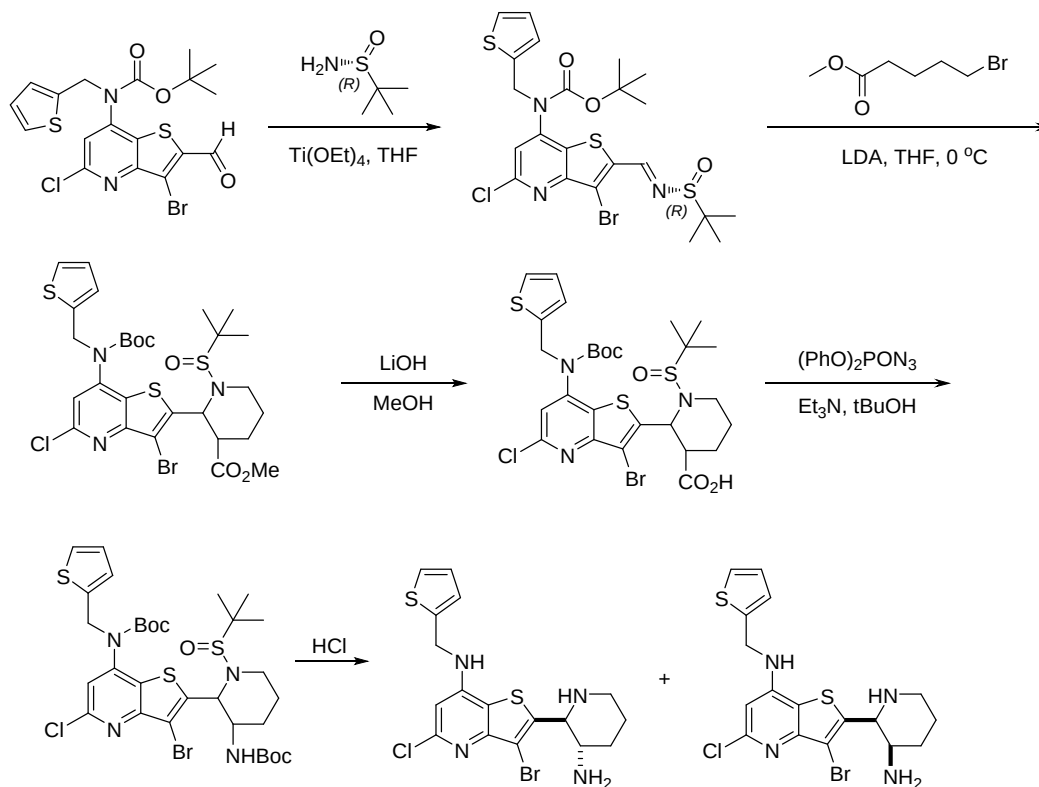
A una solución en DCM (2 ml) de (2-(3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (55 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente. Después de la agitación durante 1 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa con acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %) en agua (ácido fórmico al 0,1 %) (gradiente del 0 al 40 %) para dar 2-(trans-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina y 2-(cis-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina en forma de dos diastereómeros separados.

Compuesto 150: MS *m/z* 446,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ: 8,36 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,38 (td, *J* = 8,8; 4,2 Hz, 1H), 4,23 (tt, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 2,55-2,42 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H). Sal del ácido fórmico, (No se observan 4 protones intercambiables).

Compuesto 151: MS *m/z* 446,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ: 8,35 (s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,98 (dd, *J* = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,36 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,41-4,26 (m, 2H), 4,04 (td, *J* = 9,4; 5,3 Hz, 1H), 2,67 (dt, *J* = 9,4, 7,0 Hz, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H). Sal del ácido fórmico, (No se observan 4 protones intercambiables).

Ejemplo 8

Preparación de los Compuestos 46 y 47



Etapa 1: (R,E)-(3-Bromo-2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió (3-bromo-5-cloro-2-formiltieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (488 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con un procedimiento anterior, en THF (5 ml). Se añadieron $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (456 mg, 2,0 mmol, 2,0 equiv.) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (182 mg, 1,5 mmol, 1,5 equiv.) y el vial se calentó a 50 °C. La conversión se controló por LCMS, y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente después de la finalización. Una vez a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en un volumen equivalente de salmuera mientras se agitaba rápidamente. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de Celite, y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación donde la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa de salmuera se extrajo una vez con un pequeño volumen de EtOAc, y las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (gradiente del 5 al 100 %) para dar (*R,E*)-(3-bromo-2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (561 mg, 95 % de rendimiento). MS m/z 592,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 2-(3-Bromo-7-(((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1-((*tert*-butilsulfinil)piperidin-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de (*R,E*)-(3-bromo-2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-7-

il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (473 mg, 0,8 mmol, 1,0 equiv.) en THF (8 ml) se le añadió 5-bromovalerato de metilo (234 mg, 1,2 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadió gota a gota diisopropilamida de litio (1 M en hexanos, 1,0 ml, 1,3 equiv.). El análisis por LCMS mostró la reacción completa después de 1 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (gradiente del 5 al 50 %) para dar 2-(3-bromo-7-((*terc*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1-(*terc*-butilsulfinil)piperidin-3-carboxilato de metilo (197 mg, 35 % de rendimiento) en forma de una mezcla diastereomérica. MS *m/z* 706,1 [M+H]⁺.

Etapas 3: Ácido 2-(3-bromo-7-((*terc*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1-(*terc*-butilsulfinil)piperidin-3-carboxílico

A una solución de 2-(3-bromo-7-((*terc*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1-(*terc*-butilsulfinil)piperidin-3-carboxilato de metilo (353 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (5 ml) se le añadió hidróxido de litio (24 mg, 1,0 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 50 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (gradiente del 5 al 100 %) para dar ácido 2-(3-bromo-7-((*terc*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1-(*terc*-butilsulfinil)piperidin-3-carboxílico (296 mg, 84 % de rendimiento) en forma de una mezcla de diastereómeros. MS *m/z* 706,1 [M+H]⁺.

Etapas 4: (3-Bromo-2-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-(*terc*-butilsulfinil)piperidin-2-il)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ácido 2-(3-bromo-7-((*terc*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1-(*terc*-butilsulfinil)piperidin-3-carboxílico (141 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) en *terc*-butanol (2 ml) se le añadieron trietilamina (40 mg, 0,4 mmol, 2,0 equiv.) y difenilfosforil azida (83 mg, 0,3 mmol, 1,5 equiv.). La reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (gradiente del 5 al 50 %) para dar (3-bromo-2-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-(*terc*-butilsulfinil)piperidin-2-il)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (70 mg, 46 % de rendimiento) en forma de una mezcla de diastereómeros. MS *m/z* 763,1 [M+H]⁺.

Etapas 5: 2-(trans-3-Aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina y 2-(cis-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina

A una solución en DCM (2 ml) de (3-bromo-2-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-(*terc*-

butilsulfinil)piperidin-2-il)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (152 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) de la Etapa 4 se le añadió HCl 2 M en dioxano (1 ml, 2 mmol, 10 equiv.) a temperatura ambiente. Después de la agitación durante 1 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa con acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %) en
 5 agua (ácido fórmico al 0,1 %) (gradiente del 0 al 40 %) para dar 2-(*trans*-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina y 2-(*cis*-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina en forma de dos diastereómeros separados.

Compuesto 46: MS *m/z* 459,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,55 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 5,2, 3,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,75 (s, 2H),
 10 4,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,17 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,86 (td, *J* = 11,9; 3,0 Hz, 1H), 2,05-1,75 (m, 3H), 1,62-1,52 (m, 1H). Sal del ácido fórmico, (no se observan 5 protones intercambiables).

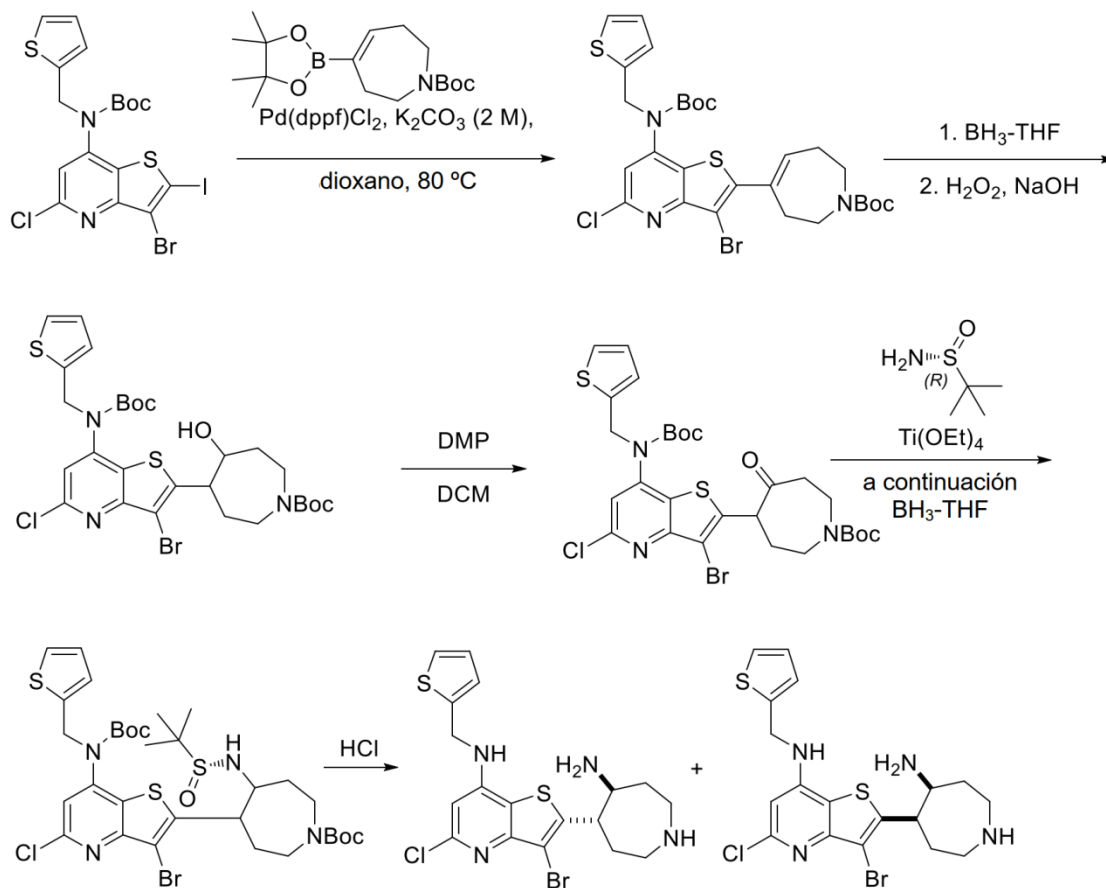
Compuesto 47: MS *m/z* 459,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,55 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 5,2, 3,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,76 (s, 2H),
 15 4,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,18 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,88 (dd, *J* = 13,2, 10,2 Hz, 1H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H). Sal de ácido fórmico, (no se observan 5 protones intercambiables)

Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 sustituyendo los materiales de partida, reactivos, condiciones de reacción apropiados, y seguido de
 20 resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
124	MS <i>m/z</i> 535,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,53 (s, 0,6H, ácido fórmico), 7,27 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,20-7,08 (m, 4H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,97-6,87 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,81 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,50-3,34 (m, 2H), 3,01 (ddd, <i>J</i> = 13,1, 9,0, 4,3 Hz, 1H), 2,23 (ddd, <i>J</i> = 13,1, 4,3, 4,3 Hz, 1H), 2,08-1,90 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
125	MS <i>m/z</i> 535,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 4,75-4,60 (m, 2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,18-3,05 (m, 1H), 2,22-2,06 (m, 3H), 1,92-1,80 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Ejemplo 9

Preparación de los Compuestos 147 y 148



Etapas 1: 4-(3-Bromo-7-((*tert*-butoxycarbonyl)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se mezclaron (3-bromo-5-cloro-2-yodotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (584 mg, 1 mmol, 1,0 equiv.) (preparado siguiendo un ejemplo descrito previamente) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato de *terc*-butilo (420 mg, 1,3 mmol, 1,3 equiv.) en 10 ml de dioxano. A la reacción se le añadieron el catalizador Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,1 mmol, 0,1 equiv.) y una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (1,25 ml, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se purgó vigorosamente con argón durante 5 min. La reacción se dejó en agitación a 80 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (gradiente del 5 al 60 %) para dar 4-(3-bromo-7-((*tert*-butoxycarbonyl)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato de *terc*-butilo (537 mg, 82 % de rendimiento). MS *m/z* 656,1 [M+H]⁺.

Etapas 2: 4-(3-Bromo-7-((*tert*-butoxycarbonyl)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-5-hidroxiazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución en THF (6 ml) de 4-(3-bromo-7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-azepin-1-carboxilato de *tert*-butilo (524 mg, 0,8 mmol, 1,0 equiv.) se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadió gota a gota 1 M de una solución de complejo de borano THF (2,4 ml, 2,4 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS mostró el consumo completo del material de partida. La reacción se enfrió a 0 °C, a la que se le añadieron secuencialmente 2 ml de etanol, hidróxido de sodio acuoso 2 M (1 ml) y H₂O₂ ac. al 30 % (1 ml). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se diluyó con CH₂Cl₂. La capa de agua se lavó con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄. Después de la filtración y la eliminación del disolvente al vacío, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4-(3-bromo-7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-5-hidroxiazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (188 mg, 35 % de rendimiento). MS *m/z* 674,1 [M+H]⁺.

Etapas 3: 4-(3-Bromo-7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-5-oxoazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución en DCM (5 ml) de 4-(3-bromo-7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-5-hidroxiazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (337 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (318 mg, 0,75 mmol, 1,5 equiv.). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h y se interrumpió con NaHCO₃ saturado y Na₂S₂O₃ saturado. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se diluyó con CH₂Cl₂. La capa de agua se lavó con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄. Después de la filtración y la eliminación del disolvente al vacío, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4-(3-bromo-7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-5-oxoazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (285 mg, 85 % de rendimiento). MS *m/z* 672,1 [M+H]⁺.

Etapas 4: 4-(3-Bromo-7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-5-((*tert*-butilsulfinil)amino)azepano-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se mezclaron 4-(3-bromo-7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-5-oxoazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (168 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfonamida (61 mg, 0,5 mmol, 2,0 equiv.) en Ti(OEt)₄ (3 ml) y se calentaron a 50 °C durante una noche. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió THF seguido de 1 M de una solución de complejo de borano THF (0,4 ml, 0,4 mmol, 1,6 equiv.). La reacción se completó en 10 minutos. La mezcla se añadió a una solución en agitación de K₂CO₃ acuoso. Después de la filtración y la eliminación del disolvente, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4-(3-bromo-7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-5-((*tert*-butilsulfinil)amino)azepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (146 mg, 75 % de rendimiento) en forma de una mezcla de diastereómeros. MS *m/z* 777,1 [M+H]⁺.

Etapas 5: 2-(trans-5-Aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-

amina y 2-(*cis*-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina

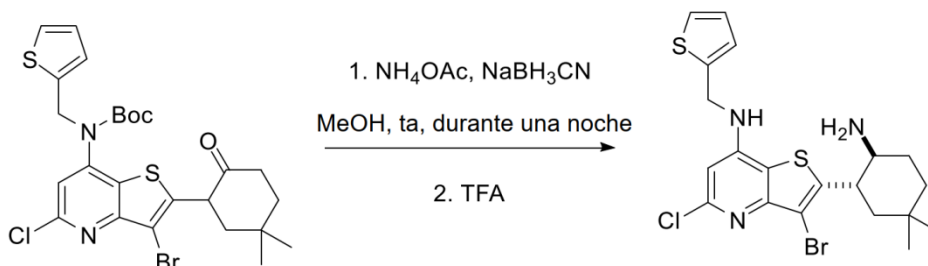
A una solución en DCM (2 ml) de 4-(3-bromo-7-((*terc*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-5-((*terc*-butilsulfinil)amino)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (78 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) se le añadió HCl 2 M en dioxano (1 ml, 2 mmol, 20 equiv.) a temperatura ambiente. Después de la agitación durante 1 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa con acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %) en agua (ácido fórmico al 0,1 %) (gradiente del 0 al 40 %) para dar 2-(*trans*-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina y 2-(*cis*-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina en forma de dos diastereómeros separados. MS m/z 473,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 147: MS m/z 473,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 9,25 (s a, 1H), 8,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,83-4,67 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,80-3,65 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 1H), 3,07 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H).

Compuesto 148: MS m/z 473,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 9,43 (s a, 1H, pico de TFA), 9,21 (s a, 1H), 8,21 (s a, 2H), 8,07 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,85-4,69 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,19 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,10-2,02 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 2H).

Ejemplo 10

Preparación del Compuesto 149



Etapas 1: 2-(*trans*-2-Amino-5,5-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina

Se preparó (3-bromo-5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxociclohexil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (117 mg, 0,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 sustituyendo los materiales de partida apropiados. El procedimiento de aminación reductora/desprotección vino seguido del Ejemplo 11, que proporcionó 2-(*trans*-2-amino-5,5-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina (15 mg, 15 % de rendimiento). MS m/z 486,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 8,54 (s, 1H, ácido fórmico), 7,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,60 (td, J = 11,7; 3,8 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,99 (dt, J = 13,2, 3,4 Hz, 1H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). Sal del ácido fórmico, (no se observan 4 protones intercambiables).

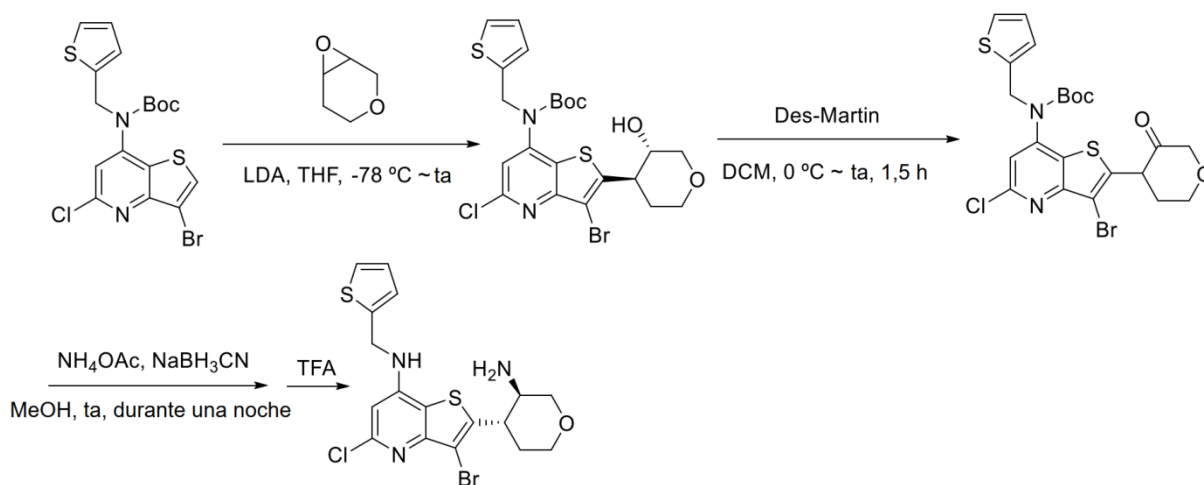
Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 10 sustituyendo los materiales de partida, reactivos, condiciones de reacción apropiados, y seguido de resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
30	MS m/z 491,9, 493,8, 495,8 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,36-7,32 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,63 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 5,0, 3,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,86-4,82 (m, 2H), 4,25 (s a, 1H), 4,02 (dt, J = 12,1, 3,9 Hz, 1H), 2,75-2,17 (m, 6H). (No se observan 4 protones intercambiables).
152	MS m/z 486,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 8,54 (s, 1H, ácido fórmico), 7,30 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 3,6, 1,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,61 (dt, J = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). Sal del ácido fórmico, (no se observan 4 protones intercambiables).
204	MS m/z 458,0, 460,0, 462,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,33 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,11 (s a, 1H), 6,93-7,04 (m, 1H), 6,66 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,08-4,28 (m, 2H), 3,88-4,01 (m, 1H), 3,61-3,82 (m, 3H), 2,13-2,28 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H). (No se observan 4 protones intercambiables).
333	MS m/z 428,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,30-7,29 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,24 (s a, 1H), 3,17 (s a, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 3H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H) (no se observan 3 protones intercambiables).
375	MS m/z 470,0, 472,0, 474,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 6,96-7,04 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,46-3,62 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,73-1,86 (m, 1H), 1,48-1,65 (m, 3H). (No se observan 4 protones intercambiables).

5

Ejemplo 11

Preparación del Compuesto 139



Etapas 1: (3-Bromo-5-cloro-2-((3S,4R)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *trans-terc*-butilo

Una solución de N-(3-bromo-5-cloro-tieno[3,2-b]piridin-7-il)-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (1,38 g, 3,0 mmol) y 3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptano (901 mg, 9,0 mmol) en THF (20 ml, 246 mmol, 100 % en masa) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón, seguido de la adición gota a gota de LDA en THF/hexanos (3,9 ml, 3,9 mmol, 1,0 mol/l). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, y el baño de refrigeración se eliminó, se agitó durante una hora más a TA, se inactivó con NH₄Cl (ac.), se agitó durante 0,5 h, se extrajo con acetato de etilo y se secó. Esta se purificó sobre una columna de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0~50 %), para proporcionar (3-bromo-5-cloro-2-(3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (824 mg 49 % de rendimiento). MS *m/z* 559,9 [M+H]⁺, ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 7,25 (dd, *J* = 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,89 (dd, *J* = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,97-5,08 (m, 2H), 4,09-4,20 (m, 2H), 3,99-4,07 (m, 1H), 3,84-3,95 (m, 1H), 3,44-3,60 (m, 1H), 3,25-3,37 (m, 1H), 2,00-2,04 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 1H), 1,41-1,58 (m, 9H).

Etapa 2: N-[3-Bromo-5-cloro-2-(3-oxotetrahidropiran-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (3-bromo-5-cloro-2-(3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (824 mg, 1,47 mmol), a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (965 mg, 2,20 mmol). El baño de refrigeración se eliminó después de la adición, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. El análisis por LC-MS mostró que se había logrado una conversión completa. Esta se diluyó con diclorometano, se lavó con tiosulfato de sodio, Na₂CO₃ (ac.), se secó y se filtró para eliminar el agente de secado. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se sometió a cromatografía (acetato de etilo en hexanos, 0 ~ 60 %) para proporcionar N-[3-bromo-5-cloro-2-(3-oxotetrahidropiran-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (799 mg, 97 % de rendimiento). MS *m/z* 558,7 [M+H]⁺.

Etapa 3: Ácido trans-2-(3-aminotetrahidropiran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;2,2,2-trifluoroacético

Una mezcla de N-[3-bromo-5-cloro-2-(3-oxotetrahidropiran-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 0,72 mmol) y acetato de amonio (553 mg, 7,17 mmol) en metanol (1,5 ml) se agitó a ta durante 30 min, seguido de la adición de NaBH₃CN (47 mg, 0,72 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se diluyó con acetato de etilo y agua y se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía (acetato de etilo en hexanos, 0 ~ 100 %) para proporcionar N-[2-[(3R,4S)-3-aminotetrahidropiran-4-il]-3-bromo-5-cloro-tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo. Este se disolvió en diclorometano (2 ml), se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) a ta durante 1,5 h y se evaporó. El residuo se purificó en una columna prep. C18 (Sunfire C18), eluyendo con acetonitrilo modificado con TFA al 0,1 % en agua (0 ~ 100 %) para proporcionar ácido *trans*-2-(3-aminotetrahidropiran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;2,2,2-trifluoroacético (75 mg, 18 % de rendimiento). MS *m/z* 460,0 [M+H]⁺, ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ 7,27-7,34 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 6,60-6,68

(m, 1H), 4,76-4,81 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 3,68-3,79 (m, 1H), 3,55-3,67 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 1H), 2,04-2,16 (m, 2H). Sal del ácido trifluoroacético, (No se observan 4 protones intercambiables).

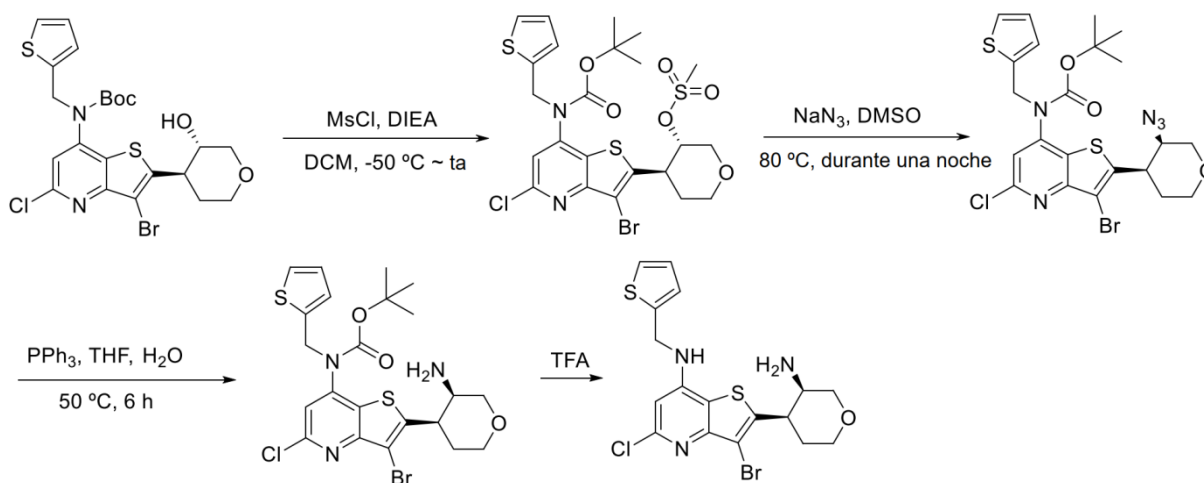
5 Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados, y seguido de resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
140	MS m/z 460,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,27-7,34 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,75-4,81 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 3,68-3,78 (m, 1H), 3,55-3,67 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 1H), 2,04-2,18 (m, 2H). Sal del ácido trifluoroacético, (No se observan 3 protones intercambiables)
238	MS m/z 444,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,47 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,34-6,42 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,20-4,27 (m, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,49-3,79 (m, 4H), 2,07-2,17 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
245	MS m/z 491,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,44 (s, 1H), 6,37-6,30 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,45 (td, J = 11,2; 4,0 Hz, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,18 (td, J = 10,5; 4,0 Hz, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
272	MS m/z 414,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30-7,37 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,20-4,27 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,52-3,76 (m, 4H), 2,09-2,17 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
275	MS m/z 506,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,35 (s, 1H, ácido fórmico), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,18 (dd, J = 10,9, 4,2 Hz, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,70-3,49 (m, 3H), 3,44 (dd, J = 12,3, 8,6 Hz, 1H), 2,10-1,93 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
314	MS m/z 398,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,47 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,32-6,41 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,23 (dd, J = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 4,12 (d a, J = 11,5 Hz, 1H), 3,47-3,76 (m, 4H), 2,07-2,18 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
315	MS m/z 414,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30-7,37 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,20-4,27 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,52-3,76 (m, 4H), 2,09-2,17 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
316	MS m/z 444,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,47 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,34-6,42 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,20-4,27 (m, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,49-3,79 (m, 4H), 2,07-2,17 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
319	MS m/z 398,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,47 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,32-6,41 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,23 (dd, J = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 4,12 (d a, J = 11,5 Hz, 1H), 3,47-3,76 (m, 4H), 2,07-2,18 (m, 2H)., (No se observan 3 protones intercambiables)
328	MS m/z 454,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,38 (s, 5H), 6,49 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,20-4,29 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,58-3,69 (m, 2H), 3,49-3,58 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
339	MS m/z 445,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,43 (s, 1H), 6,37-6,32 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,03 (td, <i>J</i> = 11,9; 4,3 Hz, 2H), 3,54 (t, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,42 (td, <i>J</i> = 11,1; 4,1 Hz, 1H), 3,24 (t, <i>J</i> = 10,7 Hz, 1H), 3,07 (td, <i>J</i> = 10,3; 4,6 Hz, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
347	MS m/z 461,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,07 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 4,84-4,69 (m, 2H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,34 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 3,13 (td, <i>J</i> = 11,2; 3,9 Hz, 1H), 3,00 (t, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 2,76 (td, <i>J</i> = 10,1; 4,5 Hz, 1H), 1,82 (d, <i>J</i> = 13,8 Hz, 1H), 1,65-1,50 (m, 1H). (No se observan 2 protones intercambiables).
354	MS m/z 399,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,05 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 0,2 H, ácido fórmico), 7,61 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 6,42 (dd, <i>J</i> = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 4,75-4,60 (m, 2H), 4,00-3,84 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,07 (t, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 2,79 (td, <i>J</i> = 10,1; 4,5 Hz, 1H), 1,88 (dd, <i>J</i> = 13,3, 3,9 Hz, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H).
381	MS m/z 454,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,38 (s, 5H), 6,49 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,20-4,29 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,58-3,69 (m, 2H), 3,49-3,58 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
388	MS m/z 408,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,38 (s, 4H), 7,27-7,32 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,21-4,27 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,49-3,77 (m, 4H), 2,09-2,17 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables)
410	MS m/z 398,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,47 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,32-6,41 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 4,12 (d a, <i>J</i> = 11,5 Hz, 1H), 3,47-3,76 (m, 4H), 2,07-2,18 (m, 2H)., (No se observan 3 protones intercambiables)

Ejemplo 12

Preparación del Compuesto 146



5 **Etapla 1: Metanosulfonato de *trans*-4-(3-bromo-7-((*tert*-butoxycarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-ilo**

A una solución de N-[3-bromo-5-cloro-2-(3-hidroxitetrahidropiran-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (162 mg, 0,29 mmol), preparado en el Ejemplo 11, N,N-diisopropilamina (101 µl, 0,58 mmol) en diclorometano (5 ml), a -50 °C, se le añadió cloruro de metanosulfonilo (27 µl, 0,35 mmol), se agitó durante 0,5 h, a continuación se calentó hasta la t_a y se agitó durante 0,5 h más. El análisis por LC/MS mostró que se había conseguido una conversión limpia. La reacción se interrumpió por NaHCO₃ (ac.) y el producto orgánico se separó, se secó, se evaporó a sequedad, y se usó directamente. MS *m/z* 639,1 [M+H]⁺.

Etapas 2: N-[2-(3-Azidotetrahidropiran-4-il)-3-bromo-5-cloro-tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *cis-terc*-butilo

El material preparado en la Etapa 1, se trató con azida sódica (188 mg, 2,90 mmol) en DMSO (1,0 ml) a 80 °C durante una noche, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó y el residuo se sometió a cromatografía (acetato de etilo en hexanos, 0 ~ 70 %) para proporcionar N-[2-(3-azidotetrahidropiran-4-il)-3-bromo-5-cloro-tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (24 mg, 14 % de rendimiento). MS *m/z* 585,5 [M+H]⁺.

Etapas 3: (2-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *cis-terc*-butilo

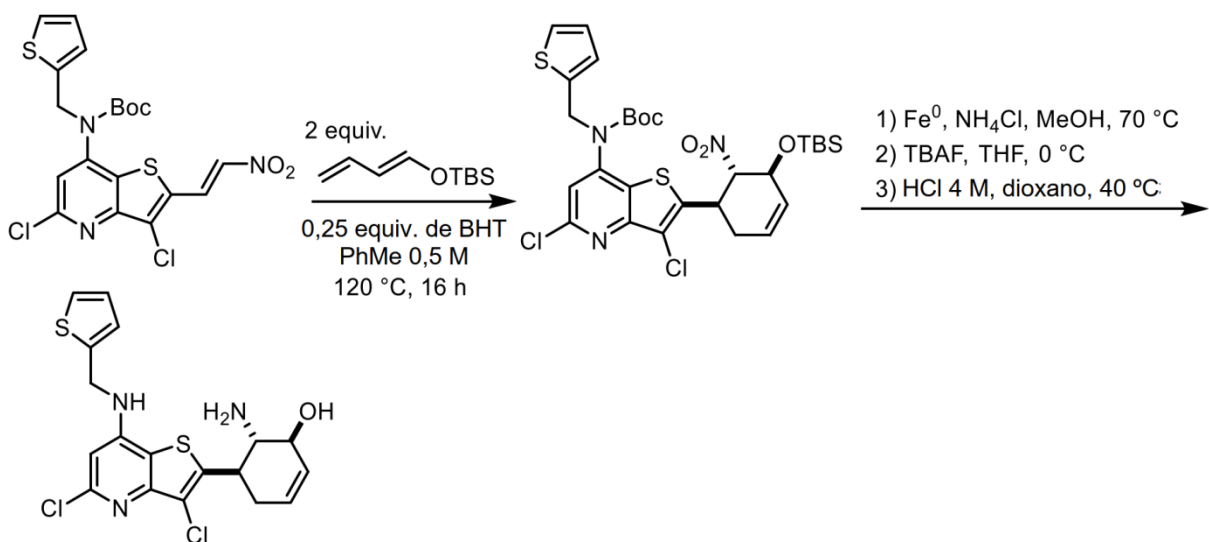
A una solución de N-[2-(3-azidotetrahidropiran-4-il)-3-bromo-5-cloro-tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *cis-terc*-butilo (24 mg, 0,041 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml, 12,3 mmol, 100 % en masa) y agua (0,25 ml, 14 mmol) se le añadió trifenilfosfina (12 mg, 0,045 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 6 h y se evaporó. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional. MS *m/z* 559,6 [M+H]⁺.

Etapas 4: 2-(3-Aminotetrahidropiran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina; ácido fórmico

El material anterior se trató con diclorometano (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) a t_a durante 3 h y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por una columna Sunfire usando acetonitrilo modificado con ácido fórmico al 0,1 %/H₂O (0 ~ 100 %) para proporcionar 2-(3-aminotetrahidropiran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina; ácido fórmico (14 mg, 62 % de rendimiento, 2 etapas) en forma de un polvo de color blanco. MS *m/z* 459,7 [M+H]⁺, ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ 8,19-8,43 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,94-7,03 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,13-4,23 (m, 1H), 3,97-4,13 (m, 2H), 3,85-3,97 (m, 2H), 3,64-3,79 (m, 1H), 2,41-2,58 (m, 1H), 1,92-2,08 (m, 1H). Sal del ácido fórmico, (No se observan 4 protones intercambiables).

Ejemplo 13

Preparación del Compuesto 127



Etapas 1: (2-((1R/S,5S/R,6S/R)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de (E)-(3,5-dicloro-2-(2-nitrovinil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (1,04 g, 2,15 mmol, 1,0 equiv.) y en tolueno (4,3 ml) se le añadió hidroxitolueno butilado (BHT, 118 mg, 0,53 mmol, 0,25 equiv.) seguido de (E)-(buta-1,3-dien-1-iloxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (792 mg, 4,3 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se roció cuidadosamente con nitrógeno y se selló antes de agitarla, protegida de la luz, a 120 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó en bruto a través de una columna corta de gel de sílice con acetato de etilo y hexanos (gradiente del 5 al 30 %) para producir una mezcla 2:2:1 (937 mg, 65 % de rendimiento) de (2-((1R/S,5S/R,6S/R)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo:(2-((1R/S,5S/R,6S/R)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo:(2-((1S/R,2S/R,6R/S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo. A partir de los cuales el diastereómero y regioisómero deseados, (2-((1R/S,5S/R,6S/R)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (370 mg) se aisló después de la cromatografía C18 con acetonitrilo modificado con ácido fórmico al 0,1 % en agua (gradiente del 30 al 100 %). MS *m/z* 692,1 [M+Na]⁺ ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 7,21 (dd, *J* = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,86 (dd, *J* = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,83-5,73 (m, 1H), 5,65 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,08-4,82 (m, 4H), 4,20 (td, *J* = 11,3; 6,0 Hz, 1H), 2,64-2,42 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,00 (s, 3H)

Etapas 2: (1S/R,5R/S,6S/R)-6-Amino-5-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol

A una solución de (3-cloro-2-((1R/S,5S/R,6S/R)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (94 mg, 0,14 mmol,

1,0 equiv.) en metanol (1,4 ml) se le añadieron polvo de hierro (78 mg, 1,4 mmol, 10 equiv.) y cloruro de amonio (374 mg, 7,0 mmol, 50 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a 70 °C durante 16 h. La suspensión se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso, se filtró sobre Celite y el Celite se lavó con acetato de etilo. La bicapa resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo (87 mg) que se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en THF (1,1 ml) enfriado a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M, 0,14 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos más antes de inactivarse con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un residuo (48 mg) que se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (1 ml) y la solución se calentó a 40 °C durante 40 min. Momento en el que la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía C18 con acetonitrilo modificado con ácido fórmico al 0,1 % en agua (gradiente del 30 al 100 %) para producir (1S/R,5R/S,6S/R)-6-amino-5-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol (30 mg, 50 % de rendimiento). MS *m/z* 425,9 [M+H]⁺ ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ: 7,21 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,71 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,54 (c, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,12 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 2H) (no se observan 4 protones intercambiables).

El compuesto a continuación se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 sustituyendo los materiales de partida, reactivos, condiciones de reacción apropiados, y seguido de resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
144	MS <i>m/z</i> 456,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,32 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 3,4, 1,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,83-5,72 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,50 (dd, <i>J</i> = 10,1, 5,6 Hz, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
153	MS <i>m/z</i> 471,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (ACETONA- <i>d</i> ₆) δ: 8,13 (s, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,87 (dd, <i>J</i> = 6,0, 3,4 Hz, 2H), 4,28 (s, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 2,52 (d, <i>J</i> = 17,8 Hz, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H). Sal del ácido fórmico, (No se observan 4 protones intercambiables).
168	MS <i>m/z</i> 441,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,43 (s, 1H), 6,37-6,31 (m, 2H), 5,81-5,73 (m, 2H), 4,75 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 2H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,58-2,36 (m, 3H), 2,16-2,03 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
169	MS <i>m/z</i> 394,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,46-7,42 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,37-6,30 (m, 2H), 5,92-5,86 (m, 1H), 5,81-5,75 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,80-3,71 (m, 2H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,42-2,30 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
170	MS m/z 395,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,40-7,30 (m, 1H), 6,30-6,20 (m, 2H), 5,60-5,58 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,46 (dd, $J = 9,7$, 5,6 Hz, 1H), 3,30 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 2,51-2,30 (m, 3H), 2,19-1,98 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
171	MS m/z 380,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,46 (dd, $J = 1,9$, 0,8 Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,38 (dd, $J = 3,3$, 1,9 Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,69-3,58 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
172	MS m/z 487,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,42 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,34 (dt, $J = 6,0$, 2,9 Hz, 2H), 5,82-5,69 (m, 2H), 4,79-4,70 (m, 2H), 3,52 (td, $J = 10,1$, 5,5 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,56-2,44 (m, 2H), 2,34 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
176	MS m/z 502,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,29 (dd, $J = 5,1$, 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 5,1$, 3,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,78 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,50 (dd, $J = 10,1$, 5,5 Hz, 1H), 3,36 (dd, $J = 9,5$, 5,4 Hz, 1H), 2,52 (d, $J = 16,7$ Hz, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,05 (dd, $J = 20,6$, 17,8 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
178	MS m/z 411,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,78 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,88-5,61 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,55-3,40 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 1H), 2,61-2,35 (m, 3H), 2,20-2,00 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
180	MS m/z 400,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,35 (dd, $J = 1,9$, 0,9 Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,29-6,23 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,65 (s, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
182	MS m/z 502,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,29-7,24 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 5,83-5,70 (m, 2H), 4,99-4,87 (m, 2H), 3,58-3,44 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,61-2,42 (m, 2H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
183	MS m/z 446,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,33 (s, 1H), 6,25 (t, $J = 3,2$ Hz, 2H), 4,66 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 3,49 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
184	MS m/z 374,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,44 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,37-6,29 (m, 2H), 5,77 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,39 (ddd, $J = 23,3$, 21,7, 17,4 Hz, 2H), 2,58-2,40 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,17 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
185	MS m/z 408,1 $[M-H]^-$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 8,29 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,92 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,79 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,67 (dd, $J = 15,9$, 7,7 Hz, 3H), 2,39 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H). Sal del ácido fórmico, (No se observan 3 protones intercambiables).
186	MS m/z 456,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,32 (dd, $J = 5,1$, 1,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 3,4$, 1,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 5,1$, 3,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,83-5,72 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,50 (dd, $J = 10,1$, 5,6 Hz, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
187	MS m/z 381,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,32 (s, 1H), 6,24 (dd, $J = 8,8$, 2,7 Hz, 2H), 4,65 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 3,39 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Compuesto	Datos de espectros
188	MS m/z 486,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,44 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,37-6,29 (m, 2H), 5,79 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,59 (ddd, J = 20,7, 12,0, 5,7 Hz, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,47 (s, 1H), 2,21 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
190	MS m/z 496,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,39-7,30 (m, 4H), 7,26 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,56 (td, J = 9,8, 5,5 Hz, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 2,49 (dd, J = 44,5, 10,3 Hz, 3H), 2,18 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
191	MS m/z 456,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,27 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,92 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,55-3,47 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,48 (dd, J = 34,9, 18,3 Hz, 3H), 2,10 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
193	MS m/z 375,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,42 (s, 1H), 6,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,74 (s, 2H), 4,75-4,69 (m, 2H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,54-2,43 (m, 2H), 2,39-2,35 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,14-2,04 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
194	MS m/z 450,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,39-7,31 (m, 4H), 7,26 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,52 (td, J = 10,0, 5,5 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,58-2,36 (m, 3H), 2,12 (dd, J = 15,7, 10,5 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
195	MS m/z 400,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,35 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,29-6,23 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,65 (s, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
196	MS m/z 410,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,30 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,91 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 3,76 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 2,65 (d, J = 16,4 Hz, 3H), 2,35 (d, J = 15,3 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
198	MS m/z 450,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,49 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,53 (td, J = 10,0, 5,5 Hz, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,49 (dt, J = 26,4, 12,4 Hz, 3H), 2,20-2,05 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
200	MS m/z 446,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 8,44 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,25 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 10,0 Hz, 1H). Sal del ácido fórmico, (No se observan 3 protones intercambiables).
202	MS m/z 458,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 6,61 (s, 1H), 5,80-5,70 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 2H), 2,45-2,29 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
203	MS m/z 405,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,51 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,83-5,74 (m, 2H), 4,68 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,53 (td, J = 10,0, 5,6 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 9,7, 5,4 Hz, 1H), 2,59-2,39 (m, 3H), 2,22-2,08 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
205	MS m/z 396,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 8,57 (s, 1H), 7,31 (dt, J = 4,1, 1,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,49-3,36 (m, 2H), 2,40 (s, 3H). Sal del ácido fórmico, (No se observan 3 protones intercambiables).

Compuesto	Datos de espectros
206	MS m/z 440,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,45 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,38-6,32 (m, 2H), 5,90 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,77 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,32 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
207	MS m/z 403,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,38-7,31 (m, 4H), 7,27 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,50 (td, $J = 10,0$, 5,5 Hz, 1H), 3,27 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,48 (dd, $J = 27,9$, 13,6 Hz, 3H), 2,16 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
209	MS m/z 502,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,29 (dd, $J = 5,1$, 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 5,1$, 3,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,78 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,50 (dd, $J = 10,1$, 5,5 Hz, 1H), 3,36 (dd, $J = 9,5$, 5,4 Hz, 1H), 2,52 (d, $J = 16,7$ Hz, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,05 (dd, $J = 20,6$, 17,8 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
212	MS m/z 380,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,46 (dd, $J = 1,9$, 0,8 Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,38 (dd, $J = 3,3$, 1,9 Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,69-3,58 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
214	MS m/z 406,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,55-8,46 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 5,90-5,73 (m, 2H), 4,84-4,80 (m, 2H), 3,70-3,45 (m, 2H), 2,61-2,50 (m, 2H), 2,23-2,21 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
217	MS m/z 455,8 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,36 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
219	MS m/z 458,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 5,78-5,75 (m, 2H), 4,30-4,26 (m, 2H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,58-2,46 (m, 2H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
220	MS m/z 387,9 $[M-H]^-$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,30 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 5,7$, 3,2 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,78 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,26 (td, $J = 9,9$; 5,3 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
221	MS m/z 410,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,45 (s, 1H), 6,70-6,60 (m, 1H), 6,39-6,30 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,75-3,45 (m, 1H), 3,25-3,09 (m, 1H), 2,86-2,41 (m, 1H), 2,24-1,96 (m, 2H), 1,93-1,91 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
222	MS m/z 390,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,33-7,23 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,83-5,66 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,55-2,27 (m, 6H), 2,15-2,02 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
223	MS m/z 392,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,72 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 5,88-5,73 (m, 2H), 5,1-4,98 (m, 2H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
228	MS m/z 474,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,26-3,12 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,60 (c, J = 11,5 Hz, 2H), 1,37-1,23 (m, 1H). Sal del ácido trifluoroacético, (No se observan 5 protones intercambiables).
229	MS m/z 497,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,30 (ddd, J = 28,3, 18,3, 7,3 Hz, 5H), 5,75 (s, 2H), 4,81-4,71 (m, 2H), 3,52 (td, J = 10,0, 5,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,51 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,09 (dd, J = 19,4, 9,1 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
230	MS m/z 411,8 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 6,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,09 (c, J = 2,3 Hz, 2H), 3,58-3,43 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 2,49 (ddd, J = 36,9, 20,8, 7,0 Hz, 3H), 2,23-1,98 (m, 1H), 1,82 (t, J = 2,4 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
233	MS m/z 422,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,46-7,43 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 6,38-6,28 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,51-3,38 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,40-2,02 (m, 5H), 1,69 (s, 7H). (No se observan 3 protones intercambiables).
234	MS m/z 386,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,57-8,36 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 2H), 5,83-5,67 (m, 2H), 4,83-4,77 (m, 2H), 3,52-3,35 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,61-2,47 (m, 2H), 2,45-2,30 (m, 4H), 2,22-2,07 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
236	MS m/z 424,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,56-8,52 (m, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 1H), 5,79-5,66 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
239	MS m/z 424,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,51-8,42 (m, 1H), 8,39-8,27 (m, 1H), 7,44-7,25 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,93-5,66 (m, 2H), 4,82-4,67 (m, 2H), 3,60-3,45 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 2,67-2,33 (m, 3H), 2,25-2,04 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
240	MS m/z 411,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,27 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 3,5, 1,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 5,78-5,71 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,48 (td, J = 10,0, 5,5 Hz, 1H), 3,22 (td, J = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 2,53-2,33 (m, 3H), 2,15-2,03 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
241	MS m/z 451,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,60-7,00 (m, 5H), 5,75 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 4,81-4,72 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,55-2,32 (m, 3H), 2,13-2,01 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
247	MS m/z 390,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,38 (dd, J = 4,9, 3,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,24-3,11 (m, 2H), 2,46 (dd, J = 31,9, 15,5 Hz, 3H), 2,34 (d, J = 15,1 Hz, 3H), 2,10 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
249	MS m/z 440,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 6,63 (s, 1H), 4,15-3,99 (m, 2H), 3,58-3,42 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,42-2,00 (m, 4H), 1,79 (t, J = 2,3 Hz, 3H), 1,73-1,64 (m, 6H). (No se observan 3 protones intercambiables).
250	MS m/z 366,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,81-5,71 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 4,5, 2,2 Hz, 2H), 3,46 (td, J = 10,1, 5,5 Hz, 1H), 3,22 (td, J = 9,7, 5,3 Hz, 1H), 2,58-2,33 (m, 3H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,79 (t, J = 2,3 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
253	MS m/z 404,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,43-8,40 (m, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 7,47-8,42 (m, 1H), 5,77-5,73 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,53-2,44 (m, 2H), 2,40-2,28 (m, 4H), 2,14-2,04 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
256	MS m/z 456,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,32 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 3,4, 1,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,83-5,72 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,50 (dd, J = 10,1, 5,6 Hz, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
258	MS m/z 383,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,38-7,29 (m, 4H), 7,25 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,23-3,09 (m, 1H), 2,56-2,30 (m, 6H), 2,11 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
261	MS m/z 396,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,20 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 2,30 (s, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
263	MS m/z 405,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,40-7,35 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
268	MS m/z 391,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,25 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 5,75 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 4,92 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,13 (td, J = 9,8, 5,3 Hz, 1H), 2,47 (dd, J = 10,0, 6,3 Hz, 2H), 2,39-2,26 (m, 4H), 2,13-2,02 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
276	MS m/z 520,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,99 (t, J = 57,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,38-6,32 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,48 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,41-1,19 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
278	MS m/z 390,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,40-7,33 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,45-6,42 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,70-3,59 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
287	MS m/z 468,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,33 (dt, J = 13,3, 6,9 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 12,9, 5,7 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,50 (td, J = 10,0, 5,5 Hz, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,59-2,35 (m, 3H), 2,18-2,01 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
292	MS m/z 390,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,40-7,33 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,45-6,42 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,70-3,59 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
294	MS m/z 469,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,31 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,72 (ddd, J = 9,9, 4,9, 2,4 Hz, 1H), 5,57 (dc, J = 9,9, 1,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,55 (td, J = 10,8; 5,8 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 10,8, 8,9 Hz, 1H), 2,52-2,30 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 1H), 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Compuesto	Datos de espectros
297	MS m/z 381,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,32 (s, 1H), 6,24 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
298	MS m/z 427,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,67 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,18 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,60 (c, J = 12,0 Hz, 2H). (No se observan 4 protones intercambiables).
299	MS m/z 394,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,46-7,43 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,38-6,35 (m, 1H), 6,34-6,31 (m, 1H), 5,79-5,72 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,55-2,36 (m, 3H), 2,16-2,05 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
300	MS m/z 412,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 8,54 (s, 0,6H, ácido fórmico), 6,51 (s, 1H), 5,88-5,65 (m, 3H), 5,61-5,50 (m, 1H), 3,91 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 1H), 2,63-2,41 (m, 3H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,72 (dd, J = 6,5, 1,6 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
302	MS m/z 368,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 8,54 (s, 0,5H, ácido fórmico), 6,52 (s, 1H), 5,90-5,69 (m, 3H), 5,61-5,50 (m, 1H), 3,91 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,59 (ddd, J = 9,8, 9,8, 5,7 Hz, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 2,62-2,42 (m, 3H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,75-1,69 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
306	MS m/z 346,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 6,61 (s, 1H), 5,82-5,69 (m, 2H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,32-3,27 (m, 1Hii), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,55-2,24 (m, 6H), 2,19-2,03 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
310	MS m/z 440,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,45 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,38-6,35 (m, 1H), 6,33 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,49 (dt, J = 10,2, 5,1 Hz, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,54-2,46 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
322	MS m/z 392,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,29-7,20 (m, 4H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,32 (dd, J = 4,5, 2,4 Hz, 1H), 3,59-3,45 (m, 2H), 2,30 (s, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
323	MS m/z 487,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,42 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,34 (dt, J = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 5,79-5,71 (m, 2H), 4,79-4,69 (m, 2H), 3,52 (td, J = 10,0, 5,4 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,39-2,29 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
325	MS m/z 535,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,89 (t, J = 58,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 5,0, 3,6 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,95 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,33 (dd, J = 45,7, 18,2 Hz, 2H), 2,03-1,86 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
326	MS m/z 385,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,37 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,81-4,70 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 2,52 (d, J = 20,1 Hz, 2H), 2,38 (d, J = 27,5 Hz, 4H), 2,18 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
327	MS m/z 486,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,44 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,37-6,29 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 18,3 Hz, 2H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,15 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
329	MS m/z 472,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,96 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,94 (c, J = 8,6 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 10,5, 7,8 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H). Sal del ácido trifluoroacético, (No se observan 5 protones intercambiables).
332	MS m/z 438,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,54 (s, 0,6H, ácido fórmico), 6,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,92-5,72 (m, 2H), 5,58 (dd, J = 5,5, 3,4 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,71-3,57 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 2,75-2,45 (m, 1H), 2,40-2,15 (m, 3H), 1,98-1,88 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
340	MS m/z 413,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,73 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,83-5,65 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,59-2,31 (m, 3H), 2,17-2,04 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
341	MS m/z 402,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,32 (dt, J = 13,2, 6,9 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,49-3,32 (m, 1H), 3,23-2,91 (m, 1H), 2,64-2,33 (m, 6H), 2,17-1,99 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
345	MS m/z 496,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,38-7,30 (m, 4H), 7,25 (ddd, J = 8,5, 4,0, 2,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,51 (td, J = 10,1, 5,5 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 9,7, 5,4 Hz, 1H), 2,58-2,29 (m, 3H), 2,16-2,04 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
348	MS m/z 530,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,00 (t, J = 57,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,52 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,19-1,99 (m, 1H), 1,28 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
352	MS m/z 529,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,00 (t, J = 57,9 Hz, 1H), 7,34 (dc, J = 28,4, 7,2 Hz, 5H), 6,54 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,44 (dd, J = 49,9, 15,4 Hz, 2H), 2,12-1,98 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
355	MS m/z 474,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,59-3,35 (m, 2H), 2,18 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,70-1,48 (m, 3H). Sal del ácido trifluoroacético, (No se observan 5 protones intercambiables).
358	MS m/z 408,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,89 (t, J = 58,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,38-6,31 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,47 (dt, J = 35,2, 18,3 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
362	MS m/z 502,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,27 (d, J, J = 4,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,94 (c, J = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 5,82-5,70 (m, 2H), 5,00-4,86 (m, 2H), 3,59-3,43 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,59-2,43 (m, 2H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,18-1,99 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)

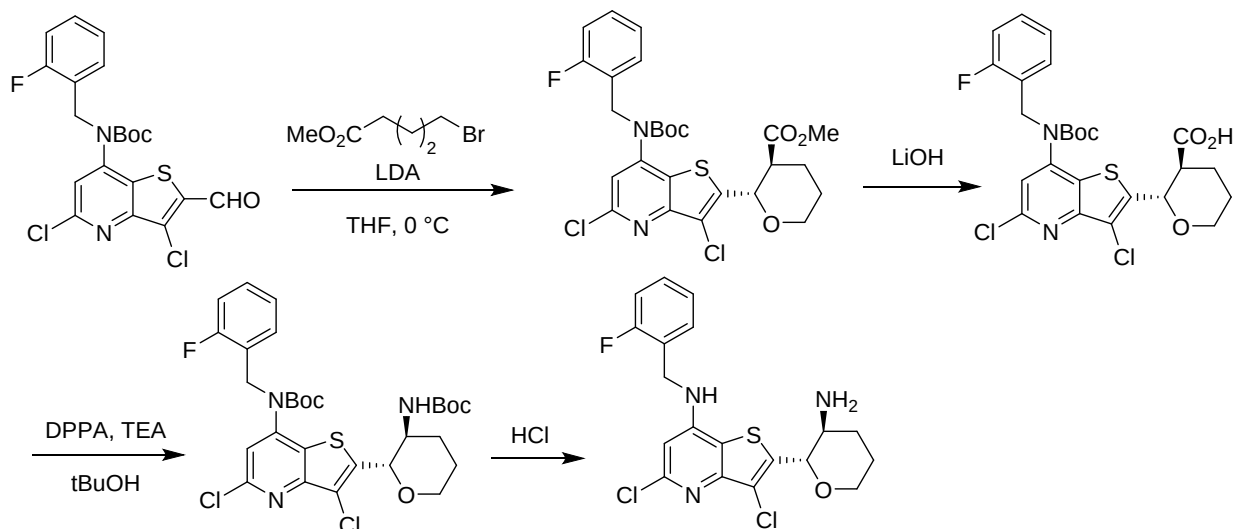
Compuesto	Datos de espectros
365	MS m/z 502,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,50 (td, J = 10,2, 5,5 Hz, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 2,51 (d, J = 17,5 Hz, 2H), 2,36 (dd, J = 14,2, 10,4 Hz, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
366	MS m/z 430,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 8,58 (s, 0,4H, ácido fórmico), 6,52 (s, 1H), 5,88 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77-3,64 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 3H), 2,35-2,22 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
367	MS m/z 390,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,33-7,23 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,83-5,66 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,55-2,27 (m, 6H), 2,15-2,02 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
369	MS m/z 400,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,35 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,29-6,23 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,65 (s, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
372	MS m/z 446,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,33 (s, 1H), 6,25 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 10,0 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
373	MS m/z 450,8 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,49 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,52 (tt, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,64-2,35 (m, 3H), 2,12 (dd, J = 16,1, 10,8 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
374	MS m/z 407,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,31 (dd, J = 5,3, 1,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,74-3,61 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,14 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,18 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,59 (c, J = 12,8 Hz, 2H). Sal del ácido trifluoroacético, (No se observan 4 protones intercambiables).
376	MS m/z 424,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,53-8,40 (m, 1H), 8,39-8,26 (m, 1H), 7,46-7,29 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,85-5,67 (m, 2H), 4,80-4,64 (m, 2H), 3,58-3,41 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,63-2,29 (m, 3H), 2,25 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
377	MS m/z $[M+H]^+$ 425,9; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,93-6,83 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,71-3,55 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 1H), 2,51 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,22 (dd, J = 17,7, 9,5 Hz, 1H). (No se observan 4 protones intercambiables).
378	MS m/z 348,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 6,50 (s, 1H), 5,94-5,85 (m, 1H), 5,81-5,69 (m, 2H), 5,60-5,52 (m, 1H), 3,91 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,70-3,56 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,39-2,28 (m, 1H), 1,71 (d, J = 6,6 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
379	MS m/z 520,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,99 (t, J = 57,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,38-6,32 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,48 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,41-1,19 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
380	MS m/z 410,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,78 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,82-5,70 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,62-3,42 (m, 1H), 3,30-3,15 (m, 1H), 2,60-2,35 (m, 3H), 2,20-2,00 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
382	MS m/z 374,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,44 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,34 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 3,20 (d, <i>J</i> = 19,8 Hz, 1H), 2,46 (dd, <i>J</i> = 32,2, 16,5 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
385	MS m/z 454,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 5,81 (d, <i>J</i> = 22,5 Hz, 2H), 4,93 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,72-3,56 (m, 2H), 2,56 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 3H), 2,27 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
386	MS m/z 458,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 6,61 (s, 1H), 5,80-5,70 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 2H), 2,45-2,29 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
396	MS m/z 441,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,43 (s, 1H), 6,37-6,31 (m, 2H), 5,81-5,73 (m, 2H), 4,75 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 2H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,58-2,36 (m, 3H), 2,16-2,03 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
397	MS m/z 411,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,27 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 3,5, 1,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 5,78-5,71 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,48 (td, <i>J</i> = 10,0, 5,5 Hz, 1H), 3,22 (td, <i>J</i> = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 2,53-2,33 (m, 3H), 2,15-2,03 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
399	MS m/z 418,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,90 (t, <i>J</i> = 58,2 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 5,81-5,66 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,61-3,42 (m, 1H), 3,23-3,09 (m, 1H), 2,60-2,44 (m, 2H), 2,39 (dd, <i>J</i> = 17,0, 5,6 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,13-1,97 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
402	MS m/z 469,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,32 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,81-5,73 (m, 1H), 5,67 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,57 (d, <i>J</i> = 17,4 Hz, 1H), 2,20 (t, <i>J</i> = 13,9 Hz, 1H), 0,99 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
403	MS m/z 448,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,41-7,31 (m, 4H), 7,27 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,54 (dt, <i>J</i> = 10,1, 4,9 Hz, 1H), 3,36 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 2,61-2,37 (m, 3H), 2,17 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
404	MS m/z 403,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,38-7,31 (m, 4H), 7,27 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,48 (td, <i>J</i> = 10,1, 5,6 Hz, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,57-2,32 (m, 3H), 2,10 (dd, <i>J</i> = 14,4, 9,6 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
411	MS m/z 468,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,33 (dt, <i>J</i> = 20,5, 6,7 Hz, 2H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 12,6, 6,0 Hz, 2H), 6,44 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 5,77 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,85-3,36 (m, 2H), 2,62-2,38 (m, 3H), 2,12 (dd, <i>J</i> = 15,4, 10,4 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
413	MS <i>m/z</i> 375,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,42 (s, 1H), 6,36-6,30 (m, 2H), 5,82-5,72 (m, 2H), 4,77-4,71 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,224-2,14 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
414	MS <i>m/z</i> 497,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (ddd, <i>J</i> = 28,1, 18,2, 7,2 Hz, 5H), 5,75 (s, 2H), 4,80-4,71 (m, 2H), 3,51 (td, <i>J</i> = 10,1, 5,5 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,57-2,43 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,09 (dd, <i>J</i> = 18,8, 9,3 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
415	MS <i>m/z</i> 496,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,39 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,56-2,35 (m, 3H), 2,11 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
417	MS <i>m/z</i> 437,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,97 (t, <i>J</i> = 58,0 Hz, 1H), 7,42-7,25 (m, 5H), 6,53 (s, 1H), 5,76-5,71 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,92-3,75 (m, 1H), 3,24 (td, <i>J</i> = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 2,84-2,67 (m, 1H), 2,57-2,31 (m, 2H), 2,06 (dd, <i>J</i> = 15,3, 10,3 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
419	MS <i>m/z</i> 390,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,39 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,75-2,52 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,37-2,29 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
420	MS <i>m/z</i> 437,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,97 (t, <i>J</i> = 58,0 Hz, 1H), 7,43-7,24 (m, 5H), 6,54 (s, 1H), 5,76-5,72 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,24 (td, <i>J</i> = 11,3, 5,5 Hz, 1H), 2,75 (t, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 2,55-2,30 (m, 2H), 2,06 (dd, <i>J</i> = 15,2, 10,2 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
424	MS <i>m/z</i> 530,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,00 (t, <i>J</i> = 57,7 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 7,32 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 7,25 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,47 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 2,35 (d, <i>J</i> = 17,8 Hz, 1H), 2,03 (t, <i>J</i> = 11,4 Hz, 1H), 1,26 (d, <i>J</i> = 19,4 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
427	MS <i>m/z</i> 535,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,01 (t, <i>J</i> = 58,2 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,44 (dd, <i>J</i> = 46,7, 18,8 Hz, 2H), 2,06 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
429	MS <i>m/z</i> 411,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 6,63 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,06 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 3,49 (td, <i>J</i> = 10,2, 5,2 Hz, 1H), 3,25 (dd, <i>J</i> = 14,8, 9,4 Hz, 1H), 2,44 (dd, <i>J</i> = 37,6, 10,1 Hz, 3H), 2,24-2,00 (m, 1H), 1,79 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
431	MS <i>m/z</i> 408,1 [M-H] ⁻ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,29 (s, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 7,00 (t, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,92 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 5,81 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,79 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,67 (dd, <i>J</i> = 15,9, 7,7 Hz, 3H), 2,39 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1H). Sal del ácido fórmico, (No se observan 3 protones intercambiables).
433	MS <i>m/z</i> 405,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,49 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,44 (m, 3H), 2,09 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Compuesto	Datos de espectros
434	MS <i>m/z</i> 451,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (ddd, <i>J</i> = 28,1, 18,1, 7,4 Hz, 5H), 5,77 (d, <i>J</i> = 14,9 Hz, 2H), 4,82-4,70 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 1H), 3,25 (dd, <i>J</i> = 9,4, 5,5 Hz, 1H), 2,59-2,29 (m, 3H), 2,11 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
435	MS <i>m/z</i> 404,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,43-8,40 (m, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 5,77-5,72 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 2H), 2,39-2,30 (m, 4H), 2,14-2,01 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
436	MS <i>m/z</i> 386,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,57-8,36 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 2H), 5,83-5,67 (m, 2H), 4,83-4,77 (m, 2H), 3,52-3,35 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,61-2,47 (m, 2H), 2,45-2,30 (m, 4H), 2,22-2,07 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
437	MS <i>m/z</i> 395,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,40-7,30 (m, 1H), 6,30-6,20 (m, 2H), 5,60-5,58 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,46 (dd, <i>J</i> = 9,7, 5,6 Hz, 1H), 3,30 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 2,51-2,30 (m, 3H), 2,19-1,98 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
438	MS <i>m/z</i> 440,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 6,63 (s, 1H), 4,15-3,99 (m, 2H), 3,58-3,42 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,42-2,00 (m, 4H), 1,79 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 3H), 1,73-1,64 (m, 6H). (No se observan 3 protones intercambiables).
439	MS <i>m/z</i> 424,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,55-8,35 (m, 1H), 8,38-8,35 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 5,8-5,5 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,2,45-2,19 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
440	MS <i>m/z</i> 406,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,50-8,45 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 5,85-5,70 (m, 2H), 4,84-4,78 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 1H), 2,59-2,35 (m, 3H), 2,16-2,02 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
441	MS <i>m/z</i> 392,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,72 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 5,87-5,73 (m, 2H), 5,1-5,02 (m, 2H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,36-3,47 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
444	MS <i>m/z</i> 422,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,46-7,43 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 6,38-6,28 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,51-3,38 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,40-2,02 (m, 5H), 1,69 (s, 7H). (No se observan 3 protones intercambiables).
448	MS <i>m/z</i> 450,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 6,54 (s, 1H), 5,79-5,68 (m, 1H), 5,55-5,46 (m, 1H), 4,10 (dd, <i>J</i> = 25,6, 11,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,75-3,62 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 4H), 1,77-1,69 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
449	MS <i>m/z</i> 381,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,32 (s, 1H), 6,24 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,7 Hz, 2H), 4,65 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 3,39 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 3,32 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
450	MS <i>m/z</i> 422,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,48 (s, 1H), 6,74-6,60 (m, 1H), 6,38 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,5 Hz, 2H), 5,87-5,72 (m, 1H), 5,55 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 2H), 3,89-3,66 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,71 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 1H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H), 0,97 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H) (no se observan 3 protones intercambiables).

Ejemplo 14
Preparación del Compuesto 24



Etapla 1: (2S,3S)-2-(7-((*tert*-Butoxicarbonil)(2-fluorobencil)amino)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de metilo

A una solución de N-(3,5-dicloro-2-formil-tieno[3,2-b]piridin-7-il)-N-[(2-fluorofenil)metil]carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 1,1 mmol), preparado de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio 1, y 5-bromovalerato de metilo (0,2 ml, 1 mmol) en THF (5 ml), enfriado a 0 °C se le añadió gota a gota diisopropilamida de litio (2,0 M) en THF/heptano/etilbenceno (1,2 ml, 2,4 mmol, 2,3 equiv.). El baño de hielo se eliminó y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl (ac. sat.). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (gradiente del 0-40 %) para proporcionar (2S,3S)-2-[7-[*tert*-butoxicarbonil-[(2-fluorofenil)metil]amino]-3,5-dicloro-tieno[3,2-b]piridin-2-il]tetrahidropiran-3-carboxilato de metilo (167 mg, 27 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS *m/z* 568,8, 570,7 [M+H]⁺; ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 7,21-7,36 (m, 2H), 6,94-7,16 (m, 3H), 5,16 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,93-5,08 (m, 2H), 4,15-4,22 (m, 1H), 3,63-3,77 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,77 (ddd, *J* = 12,0, 10,1, 3,8 Hz, 1H), 2,15-2,29 (m, 1H), 1,96-2,07 (m, 1H), 1,79 (s a, 2H), 1,43 (s, 9H).

Etapla 2: Ácido (2S,3S)-2-(7-((*tert*-butoxicarbonil)(2-fluorobencil)amino)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-carboxílico

Una mezcla de (2S,3S)-2-[7-[*tert*-butoxicarbonil-[(2-fluorofenil)metil]amino]-3,5-dicloro-tieno[3,2-b]piridin-2-il]tetrahidropiran-3-carboxilato de metilo (167 mg, 0,3 mmol), hidróxido de litio acuoso (2,2 ml, 2,2 mmol, 1 mol/l) y metanol (5 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. Se enfrió a ta y se concentró. Se diluyó con DCM y se neutralizó con ácido cítrico 1 M. La fase orgánica se separó y se concentró para proporcionar N-[3,5-dicloro-2-[(2S)-tetrahidropiran-2-il]tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-[(2-

fluorofenil)metil]carbamato de *tert*-butilo en bruto; dióxido de carbono (126 mg, 77 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS *m/z* 554,8, 556,8 [M+H]⁺.

Etapas 3: 2-((2S,3S)-3-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(2-fluorobencil)carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de N-[3,5-dicloro-2-[(2S)-tetrahidropiran-2-il]tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-[(2-fluorofenil)metil]carbamato de *tert*-butilo; dióxido de carbono (126 mg, 0,2 mmol), trietilamina (0,06 ml, 0,4 mmol, 2,0 equiv.), difenilfosforil azida (0,1 ml, 0,5 mmol, 2,0 equiv.) y alcohol *tert*-butílico (2 ml) se calentó a 50 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilos en hexano (0-40 %) para proporcionar N-[2-[(2S,3S)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-3,5-dicloro-tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-[(2-fluorofenil)metil]carbamato de *tert*-butilo (85 mg, 60 % de rendimiento). MS *m/z* 625,8, 627,6 [M+H]⁺; ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 7,22-7,27 (m, 2H), 6,96-7,12 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 4,75 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,49-4,61 (m, 1H), 4,16-4,19 (m, 1H), 3,66-3,79 (m, 1H), 3,50-3,64 (m, 1H), 2,22-2,33 (m, 1H), 1,78-1,99 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,18 (s, 9H).

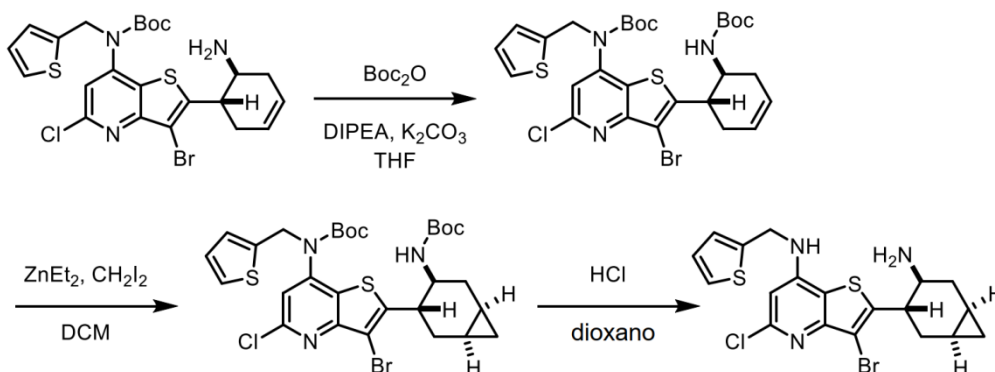
Etapas 4: 2-((2S,3S)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Una mezcla de N-[3,5-dicloro-2-[rac-(2S,3S)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-[(2-fluorofenil)metil]carbamato de *tert*-butilo (85 mg, 0,1 mmol) y HCl (4 M en dioxano) (2 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido se trituró con Et₂O y se filtró para proporcionar clorhidrato de 3,5-dicloro-N-[(2-fluorofenil)metil]-2-[rac-(2S,3S)-3-aminotetrahidropiran-2-il]tieno[3,2-b]piridin-7-amina (72 mg, 69 % de rendimiento). MS *m/z* 425,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ: 7,33-7,50 (m, 2H), 7,11-7,23 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,01 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,09-4,23 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,41 (td, *J* = 10,4, 4,1 Hz, 1H), 2,28-2,41 (m, 1H), 1,82-1,97 (m, 3H) (no se observan 4 protones intercambiables).

Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14 sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados, y seguido de resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
25	MS <i>m/z</i> 378,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,44 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,38-6,33 (m, 1H), 6,30 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 4,53 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 3H), 4,02 (s, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 2,88 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 1,85 (d, <i>J</i> = 50,0 Hz, 2H), 1,55 (dd, <i>J</i> = 11,6, 4,5 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Ejemplo 15
Preparación del Compuesto 290



Etapas 1: **(3-Bromo-2-((1S/R,6S/R)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-3-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo**

A una solución de (2-((1S/R,6S/R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (201 mg, 0,36 mmol) (preparado de acuerdo con el Ejemplo 13 usando el Intermedio 20) en THF (1,8 ml) se le añadieron carbonato de potasio (100 mg, 0,73 mmol, 2,0 equiv.) y diisopropiletilamina (0,127 ml, 0,73 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó hasta que el material de partida se consumió según se determinó por UPLCMS. La mezcla de reacción se separó entre NH₄Cl (ac. sat.) (15 ml) y acetato de etilo (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y a continuación se concentraron sobre Celite. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilos en hexanos para dar (3-bromo-2-((1S/R,6S/R)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-3-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,31 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* 677,9 [M+Na]⁺

Etapas 2: **(3-Bromo-2-((1S/R,3S/R,4S/R,6R/S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[4.1.0]heptan-3-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo**

Una solución de dietil cinc (1 M en CH₂Cl₂, 0,46 ml, 0,46 mmol) se añadió a CH₂Cl₂ (0,76 ml) a 0 °C y a continuación se añadió gota a gota diyodometano (0,055 ml, 0,69 mmol). Después de la agitación durante 1 h a 0 °C, se añadió una solución de (3-bromo-2-((1S/R,6S/R)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-3-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (50 mg, 0,076 mmol) en CH₂Cl₂ (0,2 ml) y se dejó que la reacción alcanzara 25 °C durante una noche con agitación. La mezcla resultante se diluyó en CH₂Cl₂, se lavó con NH₄Cl (ac. sat.) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y a continuación se concentró sobre Celite. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilos en hexanos para dar (3-bromo-2-((1S/R,3S/R,4S/R,6R/S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[4.1.0]heptan-3-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (31 mg, 0,046 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un sólo diastereómero y un

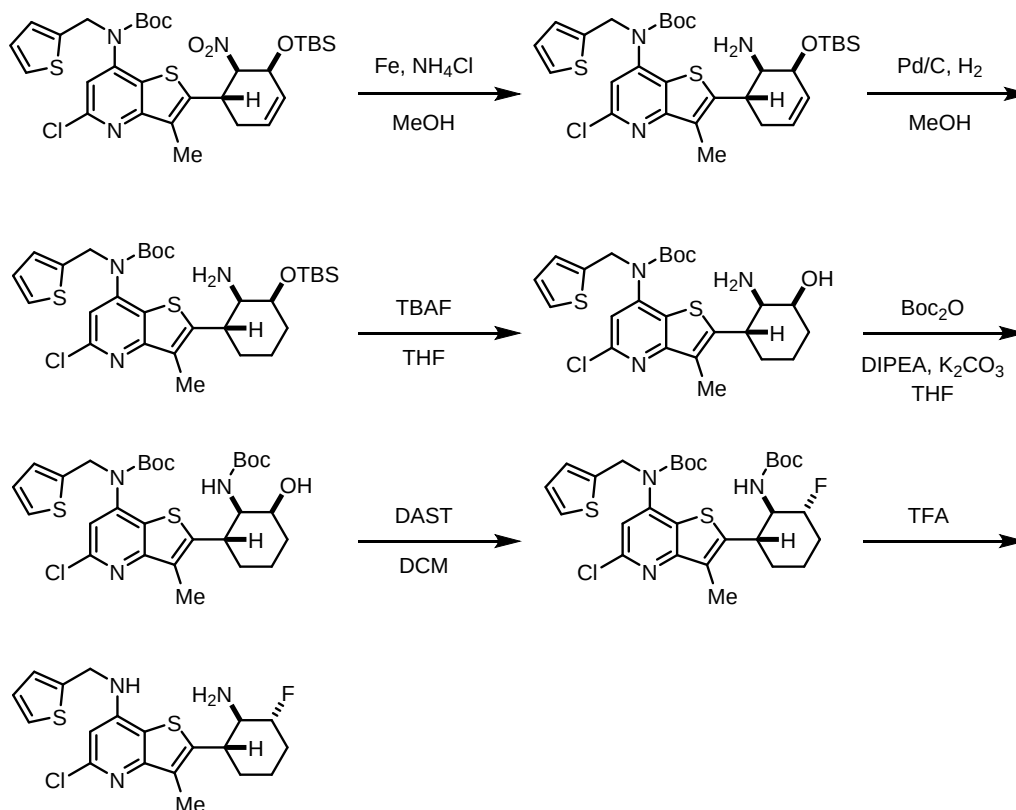
sólido de color blanco. MS m/z 691,9 $[M+Na]^+$

Etapas 3: 2-((1S/R,3S/R,4S/R,6R/S)-4-Aminobiciclo[4.1.0]heptan-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Una solución de (3-bromo-2-((1S/R,3S/R,4S/R,6R/S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[4.1.0]heptan-3-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (31 mg, 0,046 mmol) en HCl 4 M en dioxanos (1 ml) se agitó a 30 °C durante 30 min. La mezcla se basificó con NaOH 1 M, se separó entre acetato de etilo y agua y la mezcla de reacción de base libre se concentró y el aceite en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa en agua y acetonitrilo modificado con TFA para dar 2-((1S/R,3S/R,4S/R,6R/S)-4-aminobiciclo[4.1.0]heptan-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (15 mg, 69 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS m/z $[M+H]^+$ 470,0; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,50 (td, J = 11,4; 6,1 Hz, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 2H), 1,70 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,33-1,13 (m, 2H), 0,88 (td, J = 8,9; 5,0 Hz, 1H), 0,36 (c, J = 5,3 Hz, 1H). Sal del ácido trifluoroacético, (no se observan 4 protones intercambiables).

Ejemplo 16

Preparación del Compuesto 342



Etapas 1: 2-((1S/R,5S/R,6R/S)-6-Amino-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

A (2-((1S/R,5S/R,6R/S)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (3 g, 4,6 mmol, preparado de acuerdo con el Ejemplo 13), polvo de hierro (2,06 g, 36,8 mmol, 8,0 equiv.) y cloruro de amonio (12,3 g, 230 mmol, 50 equiv.) se le añadió MeOH (46 ml) y la suspensión se agitó a 55 °C hasta que el material de partida se había consumido como se determinó por UPLCMS. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró al vacío y se separó entre NaOH 1 M (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y a continuación se concentraron para dar (2-((1S/R,5S/R,6R/S)-6-amino-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo en bruto, en forma de un semisólido de color naranja (2,6 g) que se usó sin purificación adicional. MS *m/z* 620,6 [M+H]⁺.

Etapas 2: (2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-Amino-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

Se añadió (2-((1S/R,5S/R,6R/S)-6-amino-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo en bruto (750 mg, 1,2 mmol) en forma de una solución en MeOH (2 ml) a una suspensión de paladio sobre carbono al 20 % p/p (300 mg) en MeOH (5 ml) en una atmósfera inerte. La mezcla resultante se roció al vacío con nitrógeno y el hidrógeno antes de presurizarse a 7 atm en una atmósfera de hidrógeno y se dejó en agitación durante 5 d. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para dar (2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-amino-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo en bruto en forma de un semisólido incoloro (746 mg) que se usó sin purificación adicional. MS *m/z* 622,5 [M+H]⁺.

Etapas 3: (2-((1S/R,5S/R,6R/S)-6-Amino-5-hidroxiciclohexil)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

A (2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-amino-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo en bruto (480 mg, 0,77 mmol) en THF (7,7 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de TBAF (1 M en THF, 2,3 ml, 3 equiv.) durante 15 min. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío sobre Celite antes de purificarse por cromatografía sobre gel de sílice en un gradiente de DCM/MeOH para proporcionar (2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-amino-3-hidroxiciclohexil)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un semisólido incoloro (320 mg). MS *m/z* 622,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 7,15 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,01-4,85 (m, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,89-1,71 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,38 (s, 10H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Etapas 4: (2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexil)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

A (2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-amino-3-hidroxiciclohexil)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (160 mg, 0,31 mmol), DMAP (19 mg, 0,16 mmol, 0,5 equiv.) y carbonato de potasio (131 mg, 0,95 mmol, 3 equiv.) en THF (3,1 ml) a 0 °C se le añadió una solución de Boc anhídrido (1 M en DCM, 0,47 ml, 1,5 equiv.). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente con agitación hasta que se encontró que el sustrato se había consumido por UPLCMS, momento en el que la reacción se separó entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío sobre Celite antes de purificarse por cromatografía sobre gel de sílice en un gradiente de EtOAc/hexanos para proporcionar (2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexil)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un semisólido incoloro (100 mg, 52 % de rendimiento). MS *m/z* 608,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 7,24 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,43 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,66-1,45 (m, 13H), 1,27 (s, 9H).

Etapa 5: (2-((1S/R,2R/S,3R/S)-2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclohexil)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

A (2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-amino-3-hidroxiciclohexil)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (24,5 mg, 0,04 mmol) en DCM (0,4 ml) a 0 °C en un vial de PTFE se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 1 M en DCM, 0,052 ml, 0,052 mmol, 1,3 equiv.) y la reacción se mantuvo a 0 °C con agitación durante 7 h, momento en el que la reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera antes de secarse sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para producir una mezcla en bruto que contenía (2-((1S/R,2R/S,3R/S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclohexil)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (MS *m/z* 610,0 [M+H]⁺), que se usó sin purificación adicional.

Etapa 6: 2-((1S/R,2R/S,3R/S)-2-Amino-3-fluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

A (2-((1S/R,2R/S,3R/S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclohexil)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo en bruto se le añadió TFA (0,5 ml) y la solución se calentó a 40 °C con agitación durante 15 min. La reacción se purificó por cromatografía C18 de fase inversa en gradiente de agua/MeCN modificado con TFA para producir 2-((1S/R,2R/S,3R/S)-2-amino-3-fluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (5 mg) MS *m/z* [M+H]⁺ 409,9; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ: 7,20 (dd, *J* = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 3,5, 1,3 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,10-4,88 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,65-3,44 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 1H), 2,00 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,86-1,61 (m, 4H). Sal del ácido trifluoroacético, (no se observan 3 protones intercambiables).

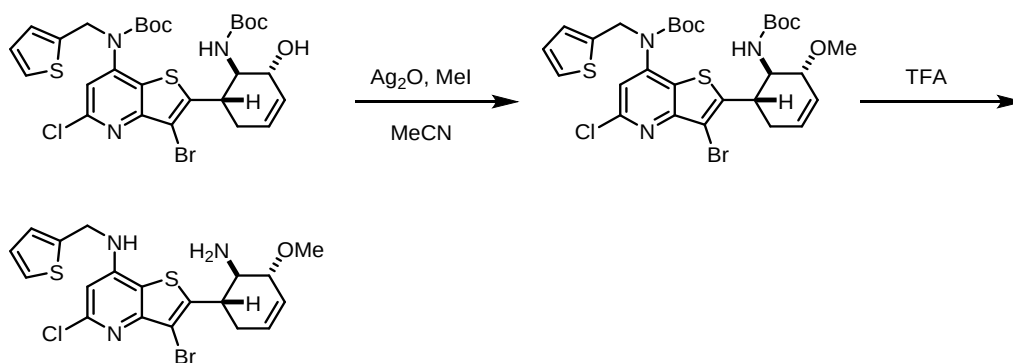
Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16 sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados, y seguido de

resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
181	MS m/z $[M-H]^-$ 473,8; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,26-7,15 (m, 1H), 6,99 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,70-4,46 (m, 3H), 3,28 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,14 (dt, J = 9,3, 4,4 Hz, 1H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,54 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,43 (c, J = 14,1 Hz, 1H), 1,35-1,22 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
25	MS m/z 378,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,44 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,38-6,33 (m, 1H), 6,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 4,6 Hz, 3H), 4,02 (s, 1H), 3,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 50,0 Hz, 2H), 1,55 (dd, J = 11,6, 4,5 Hz, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
335	MS m/z $[M-H]^-$ 473,8; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,25-5,01 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,82-3,67 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,95-1,64 (m, 5H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Ejemplo 17

Preparación del Compuesto 371



Etap 1: (3-Bromo-2-((1S/R,5R/S,6R/S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metoxiciclohex-3-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

A (3-bromo-2-((1S/R,5R/S,6R/S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-hidroxiciclohex-3-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (46,8 mg, 0,070 mmol, preparado de acuerdo con el Ejemplo 13), y óxido de plata (I) (80,8 mg, 0,35 mmol, 5,0 equiv.) en acetonitrilo (0,35 ml) se le añadió yoduro de metilo (0,043 ml, 0,70 mmol, 10 equiv.) y la mezcla resultante avanzó con agitación durante 3 d. La suspensión en bruto se separó entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo, se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron sobre Celite. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice en gradiente de EtOAc/hexanos produjo (3-bromo-2-((1S/R,5R/S,6R/S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metoxiciclohex-3-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (23 mg, 48 % de rendimiento) en forma de un semisólido incoloro. MS m/z $[M+H]^+$ 685,8; ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 7,25 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,82-6,74 (m, 1H), 5,93-5,80 (m, 2H), 5,13-4,90 (m, 2H), 4,58 (s,

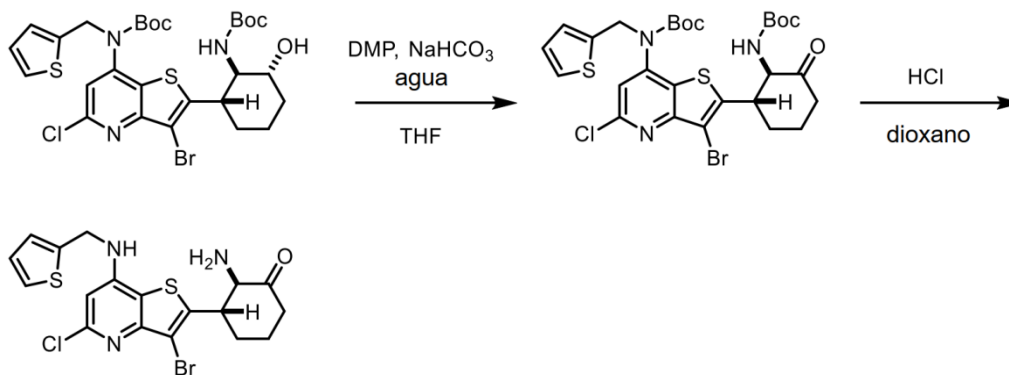
1H), 4,16 (dd, $J = 10,6, 6,5$ Hz, 1H), 3,94 (c, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,62-2,44 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,21 (s, 9H).

Etapas 2: 2-((1S/R,5R/S,6R/S)-6-Amino-5-metoxiciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

5 A (3-bromo-2-((1S/R,5R/S,6R/S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metoxiciclohex-3-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (23 mg, 0,057 mmol) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,5 ml) y la solución se calentó a 40 °C con agitación durante 30 min antes de añadir 2 ml de éter dietílico. El precipitado resultante se filtró y se lavó con éter para producir (2R/S,3S/R)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ona (31 mg, 90 % de rendimiento) MS m/z $[M+H]^+$ 471,7; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 8,30-8,20 (m, 2H), 8,16 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,17-7,06 (m, 1H), 7,00 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,82-4,62 (m, 3H), 4,54 (s, 1H), 3,72 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,88 (td, $J = 14,0; 6,0$ Hz, 1H), 2,28-2,06 (m, 3H), 1,76 (t, $J = 13,6$ Hz, 1H). Sal HCl.

Ejemplo 18

Preparación del Compuesto 192



Etapas 1 (3-Bromo-2-((1S/R,2R/S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxociclohexil)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

20 A (3-bromo-2-((1S/R,2R/S,3R/S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexil)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (49 mg, 0,073 mmol, preparado de acuerdo con el Ejemplo 13), bicarbonato de sodio (61,2 mg, 0,73 mmol, 10,0 equiv.) y peryodinano de Dess-Martin (DMP, 46,3 mg, 0,11 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (0,35 ml) se le añadió agua (0,0013 ml, 0,073 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla resultante avanzó con agitación durante 2 h. La reacción se interrumpió con 1:1 de tiosulfato de sodio acuoso saturado: bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 ml) con agitación durante 30 min. La suspensión en bruto se separó entre agua y DCM, se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron sobre Celite. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice en gradiente de EtOAc/hexanos produjo (3-bromo-2-((1S/R,2R/S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxociclohexil)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (38 mg, 78 % de rendimiento) en

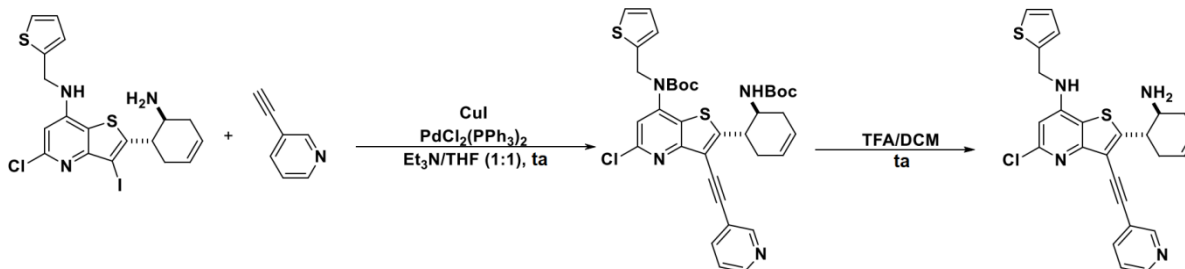
forma de un semisólido incoloro. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 7,46-6,53 (m, 4H), 5,38-4,86 (m, 2H), 4,77-4,37 (m, 1H), 3,61 (td, $J = 12,1$; 3,6 Hz, 1H), 2,95-2,47 (m, 2H), 2,47-2,09 (m, 3H), 2,02-1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,21 (s, 9H).

Etapa 2: (2R/S,3S/R)-2-Amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ona

A (3-bromo-2-((1S/R,2R/S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxociclohexil)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (38 mg, 0,035) se le añadió TFA (0,5 ml) y la solución se calentó a 40 °C con agitación durante 15 min. La reacción se purificó por cromatografía C18 de fase inversa en gradiente de agua/MeCN modificado con TFA para producir 2-((1S/R,5R/S,6R/S)-6-amino-5-metoxiciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (30 mg, 89 % de rendimiento) MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486,0; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 8,13 (s, 3H), 7,41 (dd, $J = 5,1$, 1,3 Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 5,1$, 3,4 Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 4,75 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,40 (s, 3H) 2,60-2,52 (m, 2H).

Ejemplo 19

Preparación del Compuesto 307



Etapa 1: (2-((1S,6S)-6-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)ciclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(piridin-3-iletinil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de rac-*tert*-butilo.

En un vial de 10 ml secado al horno se añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0,006 mmol), CuI (2 mg, 0,012 mmol) y rac-2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (70 mg, 0,099 mmol). Este vial se puso en un flujo de argón durante 10 minutos. A continuación, se añadieron 3-etilpiridina (103 mg, 0,996 mmol), Et_3N (0,67 ml) y THF (0,67 ml), y la solución se dejó en agitación durante una noche en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y a continuación se lavó con agua (2 x 5 ml) seguido de una solución de salmuera (5 ml). Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (gradiente del 5 al 70 %) para dar 2-((1S,6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(piridin-3-iletinil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de rac-*tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (48,4 mg, 72 % de rendimiento). MS m/z 677,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: rac-2-((1S,6S)-6-Aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(piridin-3-iletinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina.

A una solución en DCM (1,5 ml) de (2-((1S,6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(piridin-3-iletinil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *rac-tert*-butilo (48 mg, 0,071 mmol, 1,0 equiv.) se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a temperatura ambiente. Después de la agitación durante 1 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa con acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (ácido trifluoroacético al 0,1 %) (gradiente del 0 al 70 %) para dar *rac*-2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(piridin-3-iletinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina. MS *m/z* 477,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ: 8,92 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36-8,22 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,94 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,91-3,74 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,45-2,28 (m, 1H). Sal del ácido trifluoroacético (no se observan 4 protones intercambiables).

Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19 sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados, y seguido de resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
175	MS <i>m/z</i> 458,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 3,5, 1,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,91 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H), 5,78 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,94 (td, <i>J</i> = 9,5; 5,4 Hz, 1H), 3,74 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,67 (td, <i>J</i> = 9,8, 5,9 Hz, 1H), 2,80-2,60 (m, 5H), 2,38-2,28 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 2H). (No se observan 4 protones intercambiables).
177	MS <i>m/z</i> 444,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,31 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 3,5, 1,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,94-5,86 (m, 1H), 5,82-5,74 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,82 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,79-3,62 (m, 1H), 2,76 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,72-2,56 (m, 3H), 2,41-2,26 (m, 1H). (No se observan 4 protones intercambiables).
189	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ 416,5; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,44 (s, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 6,88 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,16 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 2,07 (s, 4H), 1,98 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,67 (t, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 1,39 (c, <i>J</i> = 11,4 Hz, 3H). Sal del ácido fórmico, (No se observan 3 protones intercambiables).
208	MS <i>m/z</i> 452,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 3,6, 1,5 Hz, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,02 (dd, <i>J</i> = 25,9, 11,7 Hz, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,25 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,86-1,66 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
210	MS <i>m/z</i> 396,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,37 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 4H), 7,29 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,39 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,19 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 3,02 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 2,08 (t, <i>J</i> = 12,5 Hz, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,71 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1H), 1,53-1,35 (m, 3H) (no se observan 3 protones intercambiables).

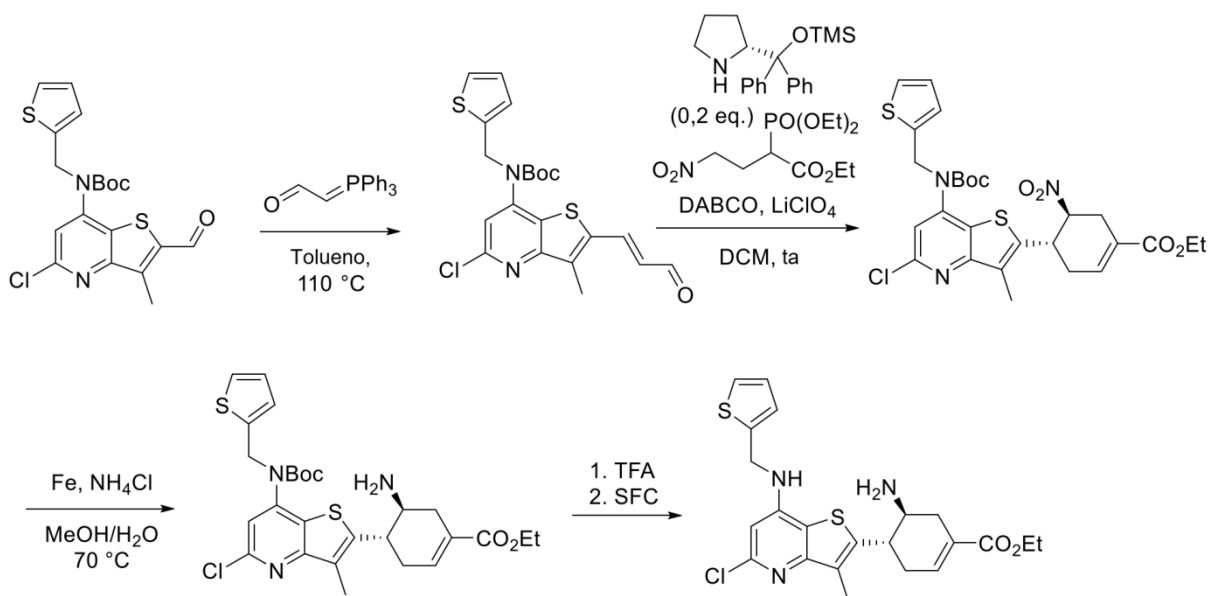
Compuesto	Datos de espectros
211	MS m/z 474,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,90 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,96-3,83 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,64 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,68-2,56 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 1H). (No se observan 5 protones intercambiables).
213	MS m/z 448,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,33-7,28 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,01 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,15 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,67 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,82-2,75 (m, 2H), 2,31 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,00-1,80 (m, 3H). (No se observan 4 protones intercambiables).
216	MS m/z 474,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,90 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,96-3,83 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,64 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,68-2,56 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 1H). (No se observan 5 protones intercambiables).
226	MS m/z [M+H] ⁺ 410,5; ¹ H RMN (METANOL- d_4) δ : 8,45 (s, 1H), 7,29-7,20 (m, 4H), 7,17 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,13 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 2,13-1,91 (m, 5H), 1,79 (d, J = 16,3 Hz, 2H), 1,65 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,39 (c, J = 16,7 Hz, 3H). Sal del ácido fórmico. (No se observan 3 protones intercambiables).
227	MS m/z 418,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- d_4) δ : 8,54 (s, 1H, ácido fórmico), 7,30 (dt, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 3,5, 1,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,15-4,00 (m, 2H), 3,68-3,51 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 10,4, 10,4 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 10,4, 4,3 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
235	MS m/z 472,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,30 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 3,5, 1,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,90 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 3H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,68-2,56 (m, 4H), 2,36-2,25 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 4H). (No se observan 4 protones intercambiables).
252	MS m/z 434,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,45 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 4,9, 3,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,28 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,13-1,95 (m, 3H). (No se observan 4 protones intercambiables).
255	MS m/z 419,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,44 (s, 1H), 6,40-6,33 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,82-4,68 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,14 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 2,31 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,99-1,80 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
311	MS m/z 413,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,41-7,31 (m, 2H), 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,06 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,70 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,43 (dd, J = 45,3, 12,1 Hz, 3H) (no se observan 3 protones intercambiables).
317	MS m/z 461,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,22-6,16 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,04 (dd, J = 11,6, 4,5 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 11,6, 4,3 Hz, 1H), 3,83 (td, J = 10,5; 4,5 Hz, 1H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,32-3,19 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 1H), 1,89 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 0,15 (s, 9H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Compuesto	Datos de espectros
318	MS <i>m/z</i> 434,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,92 (t, J, J = 57,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,35 (d, J, J = 1,7 Hz, 2H), 4,78 (t, J, J = 11,9 Hz, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (d, J, J = 26,2 Hz, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,52 (s, 3H). (No se observan 4 protones intercambiables).
320	MS <i>m/z</i> 486,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,54 (s, 0,6H, ácido fórmico), 7,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,70 (ddd, J = 9,7, 9,3, 9,3 Hz, 1H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,52 (ddd, J = 10,0, 9,7, 5,9 Hz, 1H), 2,70-2,50 (m, 5H), 2,25-2,14 (m, 1H), 1,70 (tt, J = 6,9, 6,9 Hz, 2H), 1,59 (m, 4H). (No se observan 4 protones intercambiables).
330	MS <i>m/z</i> 389,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,44 (s, 1H), 6,38-6,34 (m, 2H), 4,76 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 4,25-4,15 (m, 2H), 4,09 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,59 (td, J = 11,4; 2,5 Hz, 1H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,27-2,03 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
331	MS <i>m/z</i> 434,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 7,93 (t, J = 57,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,35 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,79 (s, 3H), 3,72-3,60 (m, 1H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,08-2,0 (m, 1H), 1,95-1,76 (m, 3H), 1,43-1,28 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
336	MS <i>m/z</i> 456,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,55-7,40 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,39-6,29 (m, 2H), 5,81-5,68 (m, 2H), 4,82-4,76 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,64 (t, J, J = 7,0 Hz, 2H), 2,56-2,40 (m, 3H), 2,15-1,97 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
344	MS <i>m/z</i> 396,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,37-7,31 (m, 4H), 7,26 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,96 (td, J = 10,6, 3,9 Hz, 1H), 2,05 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,50-1,28 (m, 3H) (no se observan 3 protones intercambiables).
349	MS <i>m/z</i> 472,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,32 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,98-6,64 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,84-5,65 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 2H), 3,26-3,19 (m, 3H), 2,64 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,54-2,42 (m, 3H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H) (no se observan 3 protones intercambiables).
357	MS <i>m/z</i> 385,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,45 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,15 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,06 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,66 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,33 (s, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).
394	MS <i>m/z</i> 507,2 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (500 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,17-8,14 (m, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,96 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,47 (td, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,62 (td, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,79-2,57 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 1H). Sal del ácido trifluoroacético (no se observan 4 protones intercambiables).
395	MS <i>m/z</i> 477,2 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,95 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 3H), 2,44-2,32 (m, 1H). Sal del ácido trifluoroacético (no se observan 4 protones intercambiables).

Compuesto	Datos de espectros
430	MS m/z 413,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,41-7,31 (m, 2H), 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,06 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,70 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,43 (dd, J = 45,3, 12,1 Hz, 3H) (no se observan 3 protones intercambiables).
447	MS m/z 511,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,92 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,39-2,24 (m, 1H). Sal del ácido trifluoroacético (no se observan 4 protones intercambiables).
451	MS m/z 472,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,32 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,67-6,60 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,85-5,65 (m, 2H), 5,10-4,95 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,53-2,42 (m, 3H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
452	MS m/z 456,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,51-7,36 (m, 1H), 6,74-6,57 (m, 1H), 6,47-6,25 (m, 2H), 5,82-5,62 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,80-3,65 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 3H), 2,64 (t, J , J = 7,0 Hz, 2H), 2,53-2,42 (m, 3H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
453	MS m/z 466,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,38-7,21 (m, 6H), 6,58-6,52 (m, 1H), 5,78-5,65 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 3H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H). (No se observa 1 protón intercambiable).
454	MS m/z 486,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 8,55 (s, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,00 (s a, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,73-5,86 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,71-3,81 (m, 3H), 2,65 (s, 5H), 2,38 (s a, 6H), 1,87 (t a, J = 6,6 Hz, 2H). (No se observan 2 protones intercambiables).

Ejemplo 20

Preparación del Compuesto 445



Etapa 1: (E)-(5-Cloro-3-metil-2-(3-oxoprop-1-en-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (5-cloro-2-formil-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (6,9 g, 16,3 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió (trifenilfosfanoilideno)acetaldehído (5,46 g, 18 mmol, 1,1 equiv.). Después de la agitación a 110 °C durante 12 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de DCM/PE al 0-60 %) para proporcionar (E)-(5-cloro-3-metil-2-(3-oxoprop-1-en-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (5,6 g, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 449,0 [M+H]⁺.

Etapa 2: (4S,5S)-4-(7-((*terc*-Butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)-5-nitrociclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo

A una solución de (E)-(5-cloro-3-metil-2-(3-oxoprop-1-en-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (5,6 g, 12,5 mmol) se le añadió 2-(dietoxifosforil)-4-nitrobutanoato de etilo (4,45 g, 15 mmol, 1,2 equiv.) (preparado de acuerdo con el procedimiento en *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3516-3521), (R)-2-(difeníl(trimetilsilil)oxi)metilpirrolidina (812 mg, 2,5 mmol, 0,2 equiv.), DABCO (1,4 g, 12,5 mmol, 1,0 equiv.) y LiClO₄ (1,33 g, 12,5 mmol, 1,0 equiv.). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 48 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/PE al 0-15 %) para proporcionar (4S,5S)-4-(7-((*terc*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)-5-nitrociclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (1,1 g, 15 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 592,0 [M+H]⁺.

Etapa 3: (4S,5S)-5-Amino-4-(7-((*terc*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo

A una solución de (4S,5S)-4-(7-((*terc*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)-5-nitrociclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (500 mg, 844 mmol) en MeOH (18 ml) y H₂O (2 ml) se le añadieron polvo de Fe (472 mg, 8,4 mol, 10 equiv.) y NH₄Cl (903 mg, 17 mmol, 2,0 equiv.). Después de agitar la mezcla de reacción a 70 °C durante 12 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite, lavando con MeOH (50 ml x 2). El filtrado se concentró para proporcionar (4S,5S)-5-amino-4-(7-((*terc*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo en bruto (450 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. MS m/z 562,0 [M+H]⁺.

Etapa 4: (4S,5S)-5-Amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo

A una solución de (4S,5S)-5-amino-4-(7-((*terc*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (450 mg, 800 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2 ml). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice

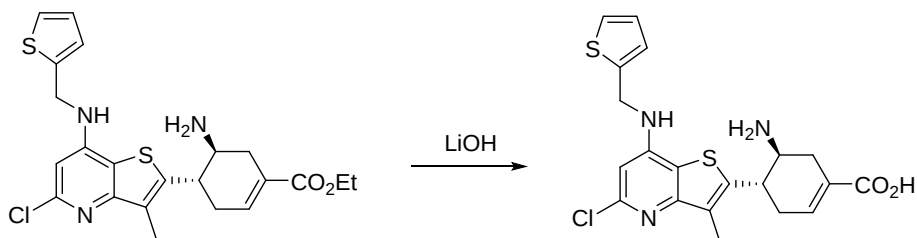
(gradiente de MeCN/H₂O al 5-95 %) seguido de SFC prep. (Dr. Maish Reprosil Chiral-AM, CO₂/MeOH supercrítica (7,0 mol/l de NH₃ al +0,1 % en MeOH)/MeOH) para proporcionar (4S,5S)-5-amino-4-(7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (35 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 462,0 [M+H]⁺;]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ: 7,34-7,25 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,58-6,49 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,26-4,12 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 4H), 1,33-1,25 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20 sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados, y seguido de resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
277	MS m/z 462,0 [M+H] ⁺ ;] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,34-7,25 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,58-6,49 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,26-4,12 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 4H), 1,33-1,25 (m, 3H) (no se observan 3 protones intercambiables).

Ejemplo 21

Preparación del Compuesto 446

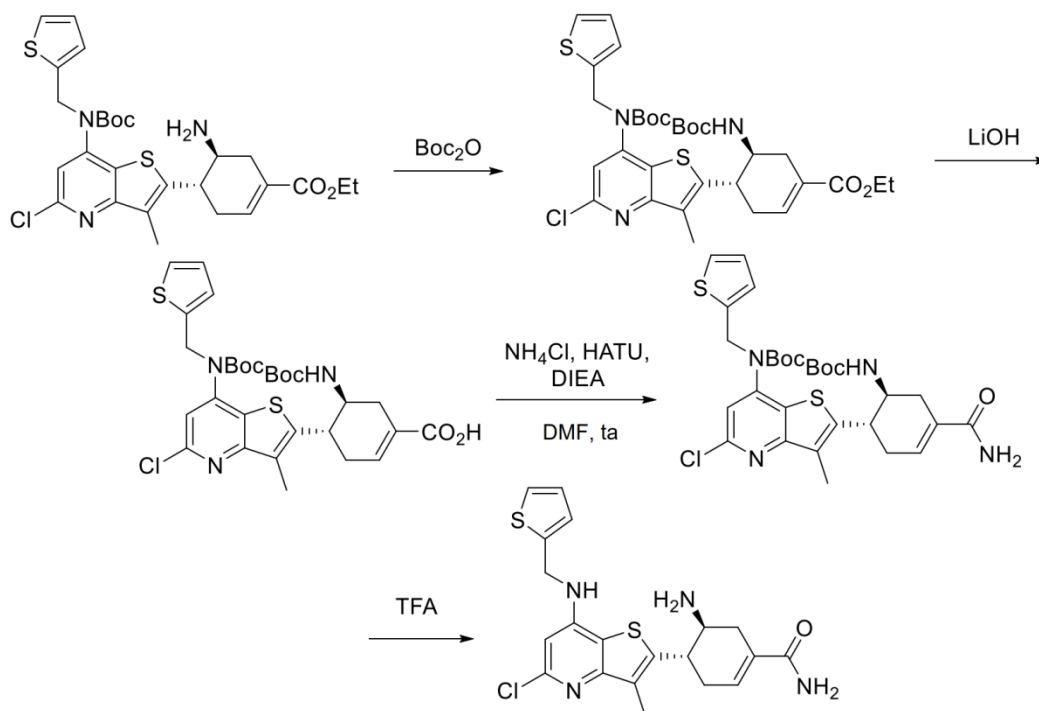


Etapa 1: Ácido (4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxílico

Se hidrolizó (4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (50 mg, 0,1 mmol) (preparado en el Ejemplo 20, etapa 4) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, etapa 2 para proporcionar ácido (4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (30 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 433,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ: 7,35-7,25 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,82-3,65 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 22

Preparación del Compuesto 274



Etapas 1: (4S,5S)-4-(7-((*tert*-Butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo

A una solución de (4S,5S)-5-amino-4-(7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (280 mg, 0,5 mmol) (preparado de acuerdo con el Ejemplo 20) en THF (5 ml) se le añadieron Boc_2O (217 mg, 1,0 mmol, 2 equiv.) y TEA (151 mg, 1,5 mmol, 3 equiv.). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/PE al 0-15 %) para proporcionar (4S,5S)-4-(7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (320 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 661,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2: Ácido (4S,5S)-4-(7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-1-eno-1-carboxílico

A una solución de (4S,5S)-4-(7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (290 mg, 0,44 mmol) en una mezcla de THF (4 ml), MeOH (1 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (92 mg, 2,2 mmol, 5 equiv.). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 ml), se acidificó a pH 5 con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (4S,5S)-4-(7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-1-eno-1-carboxílico en bruto (260 mg, 94 %) en forma de un sólido de

color blanco. MS m/z 634,0 [M+H]⁺.

Etapas 3: (2-((1S,6S)-6-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-4-carbamoilciclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de ácido (4S,5S)-4-(7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (100 mg, 0,16 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (73 mg, 0,19 mmol, 1,2 equiv.), NH₄Cl (42 mg, 0,8 mmol, 5 equiv.) y DIEA (102 mg, 0,8 mmol, 1,2 equiv.). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (2-((1S,6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-carbamoilciclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo en bruto (99 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional. MS m/z 633,1 [M+H]⁺.

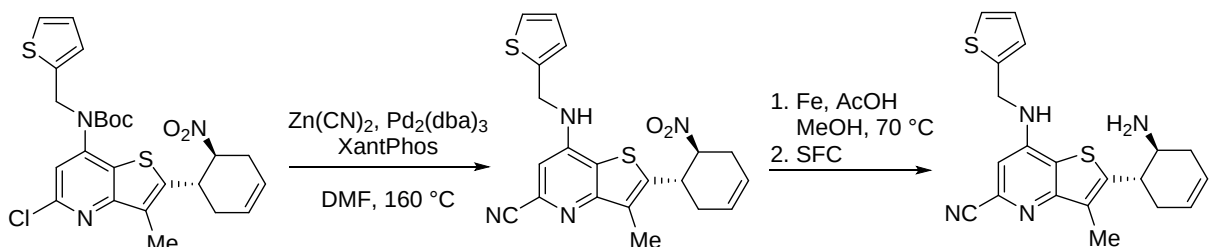
Etapas 4: (4S,5S)-5-Amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxamida

Se desprotegió (2-((1S,6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-carbamoilciclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,16 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, etapa 2 para proporcionar (4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxamida (54 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 433,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ: 7,29 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 29,9 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,91-3,60 (m, 2H), 3,06-2,45 (m, 4H), 2,42 (d, J = 7,7 Hz, 3H).

El compuesto a continuación se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 22 sustituyendo los materiales de partida, reactivos, condiciones de reacción apropiados, y seguido de resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
312	MS m/z 460,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,32-7,27 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,80-3,65 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,48-2,72 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
313	MS m/z 503,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,09 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,13-3,72 (m, 2H), 2,87-2,60 (m, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,41 (s, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables)
353	MS m/z 508,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,64-7,57 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 3H), 7,16-7,03 (m, 2H), 6,99-6,89 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 4,77-4,72 (m, 2H), 3,81-3,65 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 3H) (no se observan 3 protones intercambiables)

Ejemplo 23
Preparación del Compuesto 246



Etapa 1: 3-Metil-2-((1S,6S)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo

Una mezcla de (5-cloro-3-metil-2-((1S,6S)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 13) (1,0 g, 0,4 mmol), cianuro de cinc (900 mg, 1,5 mmol, 4 equiv.), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (110 mg, 0,2 mmol, 0,2 equiv.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (88 mg, 0,1 mmol, 0,2 equiv.) y DMF (10 ml) se calentó a 160 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/Hex al 0-50 %) para proporcionar 3-metil-2-((1S,6S)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo (280 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 411,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: (2-((1S,6S)-6-Aminociclohex-3-en-1-il)-3-cloro-5-cianotieno[3,2-b]piridin-7-il)(furan-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2, 3-metil-2-((1S,6S)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo (250 mg, 0,6 mmol) se redujo seguido de separación por SFC (usando las condiciones descritas en el Ejemplo 1) para proporcionar 3-metil-2-((1S,6S)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo (70 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 381,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ: 7,32-7,26 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,82-5,70 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,41-3,32 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,55-2,31 (m, 6H), 2,20-2,00 (m, 1H).

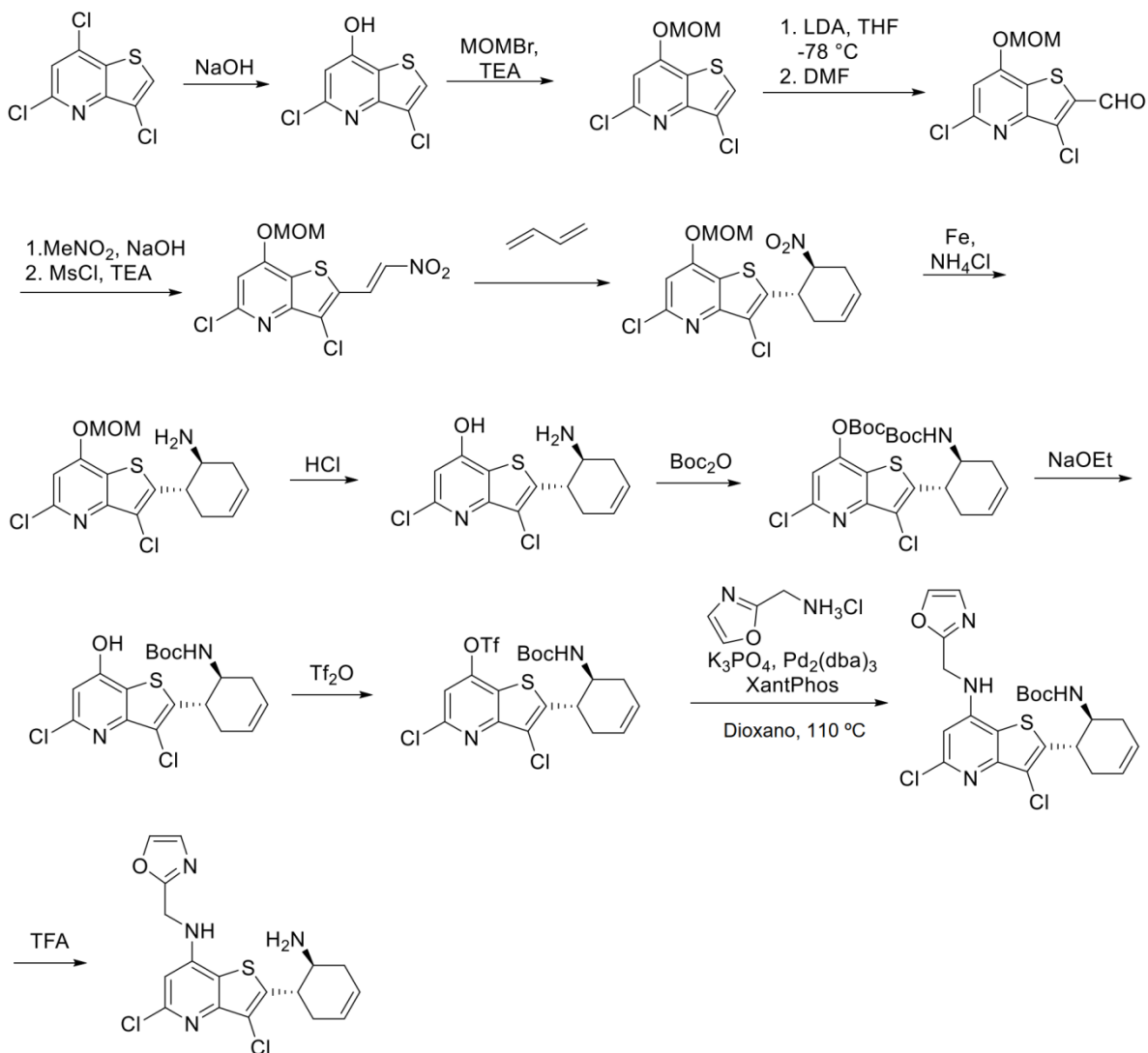
El compuesto a continuación se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 sustituyendo los materiales de partida, reactivos, condiciones de reacción apropiados, y seguido de resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
242	MS m/z 385,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,47-7,44 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 6,38-6,34 (m, 2H), 5,87-5,72 (m, 2H), 4,62-4,57 (m, 2H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,59-2,42

Compuesto	Datos de espectros
	(m, 3H), 2,22-2,11 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
282	MS m/z 365,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,46-7,38 (m, 2H), 6,42-6,27 (m, 2H), 5,86-5,68 (m, 2H), 4,80-4,71 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 1H), 2,56-2,24 (m, 6H), 2,20-2,00 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
289	MS m/z 365,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,46-7,38 (m, 2H), 6,42-6,27 (m, 2H), 5,86-5,68 (m, 2H), 4,80-4,71 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 1H), 2,56-2,24 (m, 6H), 2,20-2,00 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)
443	MS m/z 385,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,47-7,44 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 6,38-6,34 (m, 2H), 5,87-5,72 (m, 2H), 4,62-4,57 (m, 2H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,59-2,42 (m, 3H), 2,22-2,11 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables)

Ejemplo 24

Preparación del Compuesto 199



Etapas 1: 3,5-Diclorotieno[3,2-b]piridin-7-ol

A una solución de 3,5,7-triclorotieno[3,2-b]piridina (30 g, 126 mmol) en una mezcla de DMSO (300 ml) y H₂O (60 ml) se le añadió NaOH (12,6 g, 314 mmol, 2,5 equiv.). Después de la agitación a 110 °C durante 12 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (300 ml) y se acidificó a pH 5 con HCl conc. La mezcla se filtró para dar 3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-ol (27 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. MS m/z 219,8 [M+H]⁺.

Etapas 2: 3,5-Dicloro-7-(metoximetoxi)tieno[3,2-b]piridina

A una solución enfriada de 3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-ol (27 g, 123 mmol) y TEA (85,3 ml, 613 mmol, 5 equiv.) en DMF (200 ml), a 0 °C, se le añadió gota a gota MOMBr (30 ml, 368 mmol, 3 equiv.). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con agua (500 ml x 5) y salmuera (500 ml x 2). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/PE al 0-20 %) para proporcionar 3,5-dicloro-7-(metoximetoxi)tieno[3,2-b]piridina (20 g, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 263,8 [M+H]⁺.

Etapas 3: 3,5-Dicloro-7-(metoximetoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carbaldehído

De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermedio 1, se usó 3,5-dicloro-7-(metoximetoxi)tieno[3,2-b]piridina (20 g, 76 mmol) para proporcionar 3,5-dicloro-7-(metoximetoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carbaldehído en bruto (22,1 g, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 291,8 [M+H]⁺.

Etapas 4: (E)-3,5-Dicloro-7-(metoximetoxi)-2-(2-nitrovinil)tieno[3,2-b]piridina

De acuerdo con el procedimiento descrito en las etapas 2 y 3 del Intermedio 1, se usó 3,5-dicloro-7-(metoximetoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carbaldehído (22 g, 75 mmol) para proporcionar (E)-3,5-dicloro-7-(metoximetoxi)-2-(2-nitrovinil)tieno[3,2-b]piridina (21 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 335,2 [M+H]⁺.

Etapas 5: 3,5-Dicloro-7-(metoximetoxi)-2-((1S,6S)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)tieno[3,2-b]piridina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 13, se usó 3,5-dicloro-7-(metoximetoxi)-2-((1S,6S)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)tieno[3,2-b]piridina (7 g, 21 mmol) para proporcionar (E)-3,5-dicloro-7-(metoximetoxi)-2-(2-nitrovinil)tieno[3,2-b]piridina en bruto (23 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS m/z 388,8 [M+H]⁺.

Etapas 6: (1S,6S)-6-(3,5-Dicloro-7-(metoximetoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-3-en-1-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 13, se usó 3,5-dicloro-7-(metoximetoxi)-2-((1S,6S)-6-nitrociclohex-3-en-1-il)tieno[3,2-b]piridina (23 g, 59 mmol) para proporcionar (1S,6S)-6-(3,5-dicloro-7-(metoximetoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-3-en-1-amina en bruto (20 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 359,0 [M+H]⁺.

Etapas 7: 2-((1S,6S)-6-Aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-ol

A una solución de (1S,6S)-6-(3,5-dicloro-7-(metoximetoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-3-en-

1-amina en bruto (20 g, 56 mmol) en EtOAc (200 ml) se le añadió HCl 4 M (solución en dioxano, 20 ml). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-ol en bruto (17 g, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. MS m/z 315,0 [M+H]⁺.

Etapa 8: ((1S,6S)-6-(7-((*tert*-Butoxicarbonil)oxi)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-ol en bruto (17 g, 28 mmol) en THF (30 ml) se le añadieron TEA (20 ml, 141 mmol, 5 equiv.) y Boc₂O (12,3 g, 57 mmol, 2 equiv.). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/PE al 0-15 %) para proporcionar ((1S,6S)-6-(7-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (9,5 g, 48 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS m/z 414,8 [M-Boc+H]⁺.

Etapa 9: ((1S,6S)-6-(3,5-Dicloro-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de ((1S,6S)-6-(7-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (9,5 g, 18 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NaOEt (2,5 g, 37 mmol, 2 equiv.). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar ((1S,6S)-6-(3,5-dicloro-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo en bruto (4,5 g, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. MS m/z 414,8 [M+H]⁺.

Etapa 10: Trifluorometanosulfonato de 2-((1S,6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-3-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-ilo

A una solución de trifluorometanosulfonato de 2-((1S,6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-3-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-ilo en bruto (3,0 g, 7,2 mmol) en piridina (30 ml), enfriada a 0 °C, se le añadió gota a gota Tf₂O (1,8 ml, 10,8 mmol, 1,5 equiv.). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml x 5) y salmuera (200 ml x 2). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/PE al 0-10 %) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 2-((1S,6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-3-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (2,5 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 546,8 [M+H]⁺.

Etapa 11: ((1S,6S)-6-(3,5-Dicloro-7-((oxazol-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-((1S,6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-3-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (500 mg, 0,9 mmol), hidrogenocloruro de oxazol-2-

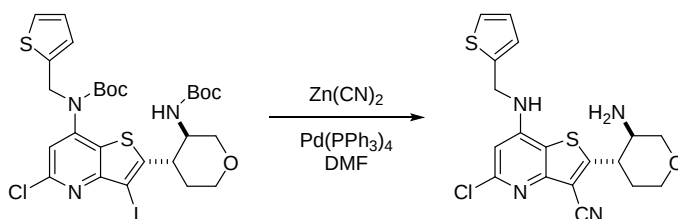
ilmetanamina (148 mg, 1,1 mmol, 1,2 equiv.), K_3PO_4 (156 mg, 4 mmol, 4 equiv.), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (22 mg, 0,02 mmol, 0,2 equiv.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (17 mg, 0,01 mmol, 0,1 equiv.) y dioxano (10 ml) se agitó 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar ((1S,6S)-6-(3,5-dicloro-7-((oxazol-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 44 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS m/z 494,9 $[M+H]^+$.

Etapla 12: 2-((1S,6S)-6-Aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(oxazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

Se desprotegió ((1S,6S)-6-(3,5-dicloro-7-((oxazol-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, etapa 2 para proporcionar 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(oxazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (33 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 395,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7,95-6,85 (m, 1H), 7,24-7,10 (m, 1H), 6,70-6,59 (m, 1H), 5,85-5,70 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,28-3,14 (m, 1H), 2,60-2,38 (m, 3H), 2,30-2,05 (m, 1H).

Ejemplo 25

Preparación del Compuesto 393



Etapla 1: rac-2-((3R,4S)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-carbonitrilo

Un vial de reacción de 8 ml secado al horno se cargó con $Pd(PPh_3)_4$ (11,6 mg, 0,01 mmol, 0,1 equiv.), cianuro de cinc (7 mg, 0,06 mmol, 0,6 equiv.) y (2-((3R,4S)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *rac-terc*-butilo (70,6 mg, 0,1 mmol) que se preparó siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 11. A la mezcla se le añadió DMF (1,0 ml) y la solución se desgasificó con argón. El vial sellado se calentó a 100 °C durante una noche. Después del enfriamiento, se añadieron 0,2 ml de NH_4Cl (ac. sat.) y 0,2 ml de $NaHCO_3$ (ac. sat.). La mezcla se filtró y se lavó con DCM (0,5 ml x 3). El filtrado combinado se concentró y

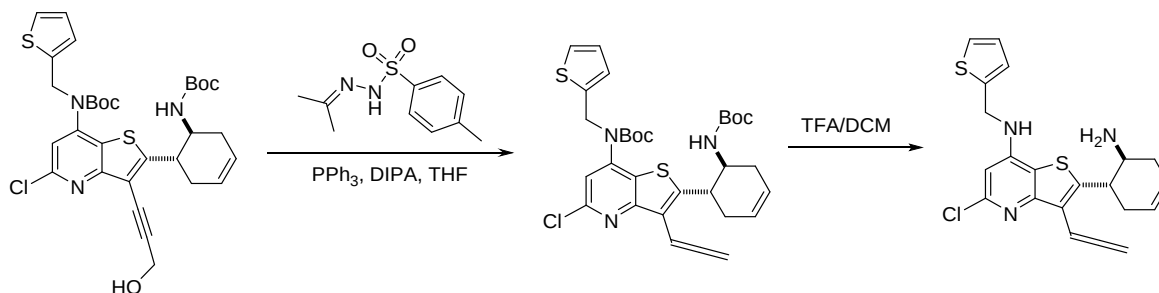
se purificó por HPLC preparativa eluyendo con ACN al 10-100 % en agua con TFA al 0,1 % para proporcionar *rac*-2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-carbonitrilo (16,2 mg, 40 % de rendimiento). MS m/z 405,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (METANOL- d_4)

δ : 7,32 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,08 (dd, $J = 12,7, 3,6$ Hz, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,75 (dt, $J = 10,0, 5,2$ Hz, 1H), 3,64 (ddd, $J = 12,2, 9,1, 4,0$ Hz, 1H), 2,00-1,85 (m, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).

5

Ejemplo 26

Preparación del Compuesto 324



Etapas 1: (2-((1S,6S)-6-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)ciclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(propa-1,2-dien-1-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *rac-tert*-butilo

Un vial de reacción de 8 ml secado al horno se cargó con PPh_3 (39,3 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.), *N*-isopropilideno-*N'*-2-nitrobencenosulfonil hidrazina (IPNBSH) (33,9 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.) y (2-((1S,6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *rac-tert*-butilo (63,0 mg, 0,1 mmol) que se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19. En el vial de reacción se añadió THF anhidro (1,0 ml). La solución se enfrió a 0 °C seguido de la adición gota a gota de DIAD (30,3 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.). Después de 5 min, la solución se dejó calentar a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió una mezcla 1:1 de trifluoroetanol/ H_2O y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla en bruto se concentró al vacío y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para proporcionar (2-((1S,6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(propa-1,2-dien-1-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *rac-tert*-butilo (27,6 mg, 45 % de rendimiento). MS m/z 614,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

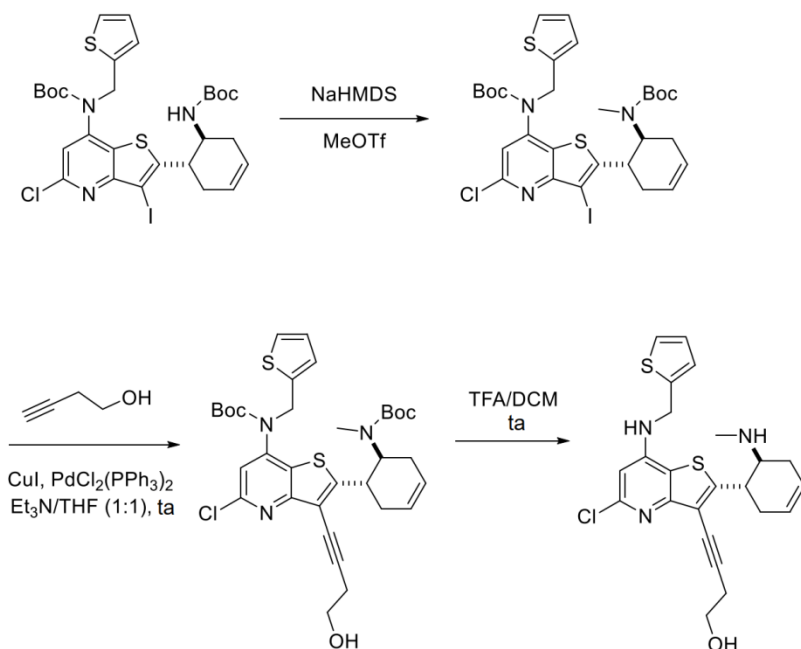
Etapas 2: *rac*-2-((1S,6S)-6-Aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(propa-1,2-dien-1-il)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina

La eliminación del grupo Boc siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 19 proporcionó *rac*-2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(propa-1,2-dien-1-il)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina (13,6 mg, 73 % de rendimiento). MS m/z 414,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN ($\text{METANOL-}d_4$) δ : 7,30 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 3,5, 1,2$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 6,75 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,94-5,87 (m, 1H), 5,80-5,74 (m, 1H), 5,28-5,08 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,06 (td, $J = 9,3; 5,7$ Hz, 1H), 3,73 (td, $J = 9,3; 5,4$ Hz, 1H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,59-

2,43 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Ejemplo 27

Preparación del Compuesto 303



5 Etapa 1: (rac-(1S,6S)-6-(7-((*tert*-Butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclohex-3-en-1-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de (2-((1S,6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-*b*]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (70 mg, 0,1 mmol) (que se preparó de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 13) en THF (1,0 ml) se le añadió gota a gota
 10 bis(trimetilsilil)amida de sodio (1,0 mol/l) en THF (0,12 ml, 0,12 mmol, 1,2 equiv.) a -78 °C, seguido de la adición de trifluorometanosulfonato de metilo (24,5 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.). La reacción se agitó por debajo de -50 °C durante 1 hora y a continuación se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 %
 15 en hexanos para proporcionar (rac-(1S,6S)-6-(7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclohex-3-en-1-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (53,7 mg, 75 % de rendimiento). MS *m/z* 716,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: (rac-(1S,6S)-6-(7-((*tert*-Butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-(4-hidroxibut-1-in-1-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclohex-3-en-1-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

20 La instalación del grupo alquino siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 19 proporcionó (rac-(1S,6S)-6-(7-((*tert*-butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino)-5-cloro-3-(4-hidroxibut-1-in-1-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclohex-3-en-1-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (42,3 mg,

86 % de rendimiento). MS m/z 658,2 [M+H]⁺.

Etapas 3: **4-(5-Cloro-2-(rac-(1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol**

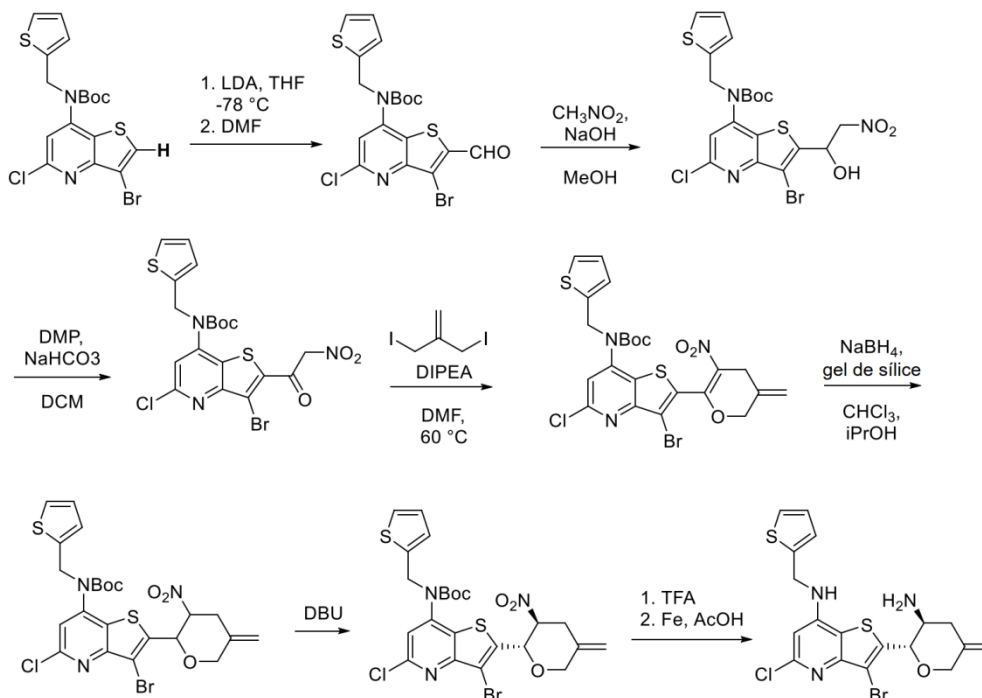
La eliminación del grupo Boc siguiendo el procedimiento general descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 19 proporcionó 4-(5-cloro-2-(rac-(1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol (17,7 mg, 60 % de rendimiento). MS m/z 458,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ: 7,30 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 3,6, 1,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,93 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,81 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,95-3,84 (m, 2H), 3,81 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,70-2,60 (m, 3H), 2,42-2,30 (m, 1H). (No se observan 3 protones intercambiables).

Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 27 sustituyendo los materiales de partida, reactivos, condiciones de reacción apropiados, y seguido de resolución SFC quiral si fuera necesario.

Compuesto	Datos de espectros
288	MS m/z 472,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,93 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 5,81 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,95-3,78 (m, 2H), 3,74 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,72-2,60 (m, 5H), 2,42-2,30 (m, 1H), 1,88 (tt, <i>J</i> = 6,6, 6,6 Hz, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
264	MS m/z 474,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,76 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 3,66-3,52 (m, 1H), 3,51-3,40 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 4H), 1,60-1,45 (m, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).
293	MS m/z 473,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,28 (dd, <i>J</i> = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 5,2, 3,4 Hz, 1H), 5,92 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 5,80 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 4,98-4,88 (m, 2H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,74 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,69-2,58 (m, 5H), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,88 (tt, <i>J</i> = 6,6, 6,6 Hz, 2H). (No se observan 3 protones intercambiables).
309	MS m/z 476,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 7,30 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,04 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,68 (td, <i>J</i> = 11,4, 3,4 Hz, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 5H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,00-1,79 (m, 5H). (No se observan 3 protones intercambiables).
387	MS m/z [M+H] ⁺ 515,9; ¹ H RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8,43 (s, 1H), 7,20 (dt, <i>J</i> = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 6,92-6,81 (m, 1H), 6,48 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 5,72 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 2H), 4,64 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,35-3,26 (m, 1H), 2,55-2,44 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,09 (d, <i>J</i> = 17,9 Hz, 1H). Sal del ácido fórmico, (No se observan 2 protones intercambiables).

Ejemplo 28

Preparación del Compuesto 259



Etapa 1: (3-Bromo-5-cloro-2-formiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-(3-bromo-5-cloro-tieno[3,2-b]piridin-7-il)-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (5 g, 11 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2020/17430) en THF (50 ml) se le añadió diisopropilamida de litio 2 M (6 ml, 1,2 equiv.) a -78 °C y se agitó durante 1 h, seguido de la adición de DMF (2,4 g) a -78 °C. Después de la agitación a -78 °C durante 3 h más, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:3 de DCM/PE) para proporcionar (3-bromo-5-cloro-2-formiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (5,1 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS *m/z* 488,8 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 10,32 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,87 (dd, *J* = 4,9, 3,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 2: (3-Bromo-5-cloro-2-(1-hidroxi-2-nitroetil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de NaOH (acuoso 1 M, 36 ml) en MeOH (120 ml), enfriado a -10 °C, se le añadió (3-bromo-5-cloro-2-formiltieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (14,4 g, 30 mmol) seguido de la adición gota a gota de nitrometano (2,16 g, 30 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (50 ml). Después de la agitación a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó

sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/PE al 0-15 %) para proporcionar (3-bromo-5-cloro-2-(1-hidroxi-2-nitroetil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (13,3 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 7,23 (dd, *J* = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J* = 6,4, 3,3 Hz, 1H), 5,09-4,96 (m, 2H), 4,78 (dd, *J* = 13,5, 2,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 13,5, 9,6 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapas 3: (3-Bromo-5-cloro-2-(2-nitroacetil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-[3-bromo-5-cloro-2-(1-hidroxi-2-nitro-etil)tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (13,3 g, 24 mmol) en DCM (130 ml), enfriado a 0 °C, se le añadieron Na₂CO₃ (3,98 g, 48 mmol, 2 equiv.) y peryodinano de Dess-Martin (15,1 g, 35,6 mmol, 1,5 equiv.). Después de la agitación a 0 °C durante 3 h, se añadió hexano (400 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación la solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/PE, gradiente del 0-20 %) para proporcionar N-[3-bromo-5-cloro-2-(2-nitroacetil)tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (11 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 548,0 [M+H]⁺.

Etapas 4: (3-Bromo-5-cloro-2-(3-metileno-5-nitro-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-[3-bromo-5-cloro-2-(2-nitroacetil)tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (11 g, 20,12 mmol) en DMF (110 ml) se le añadieron 3-yodo-2-(yodometil)prop-1-eno (11,55 g, 37,51 mmol, 1,9 equiv.) y DIPEA (6,49 g, 50,2 mmol, 2,5 equiv.). Después de la agitación a 60 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/PE al 0-20 %) para proporcionar N-[3-bromo-5-cloro-2-(5-metileno-3-nitro-4H-piran-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (5,5 g, 46 %) en forma de un aceite incoloro. MS *m/z* 599,7 [M+H]⁺.

Etapas 5: (3-Bromo-5-cloro-2-(5-metileno-3-nitrotetrahidro-2H-piran-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-[3-bromo-5-cloro-2-(5-metileno-3-nitro-4H-piran-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-tienilmetil)carbamato de *terc*-butilo (5,5 g, 9,2 mmol) en cloroformo (165 ml) y 2-propanol (33 ml) se le añadieron gel de sílice (14,6 g) y NaBH₄ (1,3 g, 34 mmol, 3,7 equiv.) a 25 °C. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso (1 M, 100 ml), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/PE al 0-20 %) para

proporcionar (3-bromo-5-cloro-2-(5-metileno-3-nitrotetrahydro-2H-piran-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (2,7 g, 2,0 mmol, 67 %) en forma de una mezcla de diastereómeros. MS m/z 602,0 $[M+H]^+$.

Etapa 6: (3-Bromo-5-cloro-2-((2S,3S)-5-metileno-3-nitrotetrahydro-2H-piran-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo

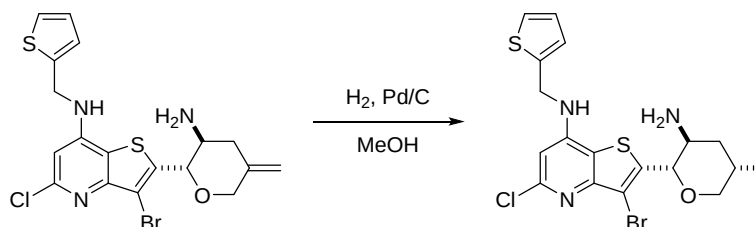
A una solución de (3-bromo-5-cloro-2-(5-metileno-3-nitrotetrahydro-2H-piran-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (680 mg, 1,1 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirrimido[1,2-a]azepina (86 mg, 0,56 mmol, 0,5 equiv.) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. A continuación, la reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EA/PE al 0-20 %) para proporcionar (3-bromo-5-cloro-2-((2S,3S)-5-metileno-3-nitrotetrahydro-2H-piran-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (260 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 602,0 $[M+H]^+$.

Etapa 7: rac-2-((2S,3S)-3-Amino-5-metilenotetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

A una solución de (3-bromo-5-cloro-2-((2S,3S)-5-metileno-3-nitrotetrahydro-2H-piran-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)(tiofen-2-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (1 g, 2 mmol) en EtOH (15 ml) y AcOH (5 ml) se le añadió hierro (1,55 g, 28 mmol, 2,9 equiv.) a 25 °C. Después de la agitación durante 12 h a 65 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, aclarando con DCM (50 ml x 2). El filtrado se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de MeOH/DCM al 0-10 %) para dar rac-2-((2S,3S)-3-amino-5-metilenotetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (870 mg, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 471,8 $[M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ : 7,29 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 3,5, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,14 (t, J = 12,2 Hz, 3H), 4,76 (s, 2H), 4,41 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J = 11,7, 9,7, 4,7 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 13,5, 4,0 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 12,3 Hz, 1H) (no se observan 3 protones intercambiables).

Ejemplo 29

Preparación del Compuesto 284



Etapa 1: rac-2-((2S,3S,5S)-3-Amino-5-metiltetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-

ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

A 1,0 ml de una solución en MeOH de rac-2-((2S,3S)-3-amino-5-metilenotetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (23,6 mg, 0,05 mmol) que se proporcionó siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 28, se le añadió Pd/C (10 % en peso de carga, 10,6 mg, 0,01 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se roció mediante hidrógeno gaseoso durante 5 min usando un globo de hidrógeno. A continuación, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente en el globo de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con MeOH. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-40 % en DCM para proporcionar rac-2-((2S,3S,5S)-3-amino-5-metiltetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (20,8 mg, 88 % de rendimiento). MS m/z 472,0 [M+H]⁺; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ: 7,30 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,98 (dd, *J* = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,98 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,73-3,59 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,28 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). (No se observan 3 protones intercambiables).

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Los siguientes ejemplos biológicos *in vitro* demuestran la utilidad de los compuestos de la presente descripción para tratar la SCA3.

Para describir con más detalle y ayudar a comprender la presente descripción, los siguientes ejemplos biológicos no limitantes se ofrecen para ilustrar con más detalle el alcance de la descripción y no debe considerarse que limiten específicamente el alcance de la misma. Las variaciones de la presente descripción que pueden ser conocidas actualmente o desarrollarse más adelante, cuya determinación estaría dentro del ámbito de competencia de un experto en la técnica, se consideran dentro del alcance de la presente descripción y como se reivindican en lo sucesivo en el presente documento.

Ejemplo 1**Ensayo de proteína ATXN3 total (tATXN3) endógena**

Se recubrieron placas de 96 o 384 pocillos Meso Scale Discovery (MSD) durante una noche a 4 °C con anticuerpo monoclonal de ratón Ataxina 3 (Invitrogen, MA3-082) a una concentración de 0,5 µg/ml en PBS (30 µl por pocillo). A continuación, las placas se lavaron tres veces con 300 µl de tampón de lavado (TWEEN®-20 al 0,05 %, monolaurato de polietilenglicol sorbitán, en PBS) y se bloquearon (Meso Scale Diagnostics, R93BA-1; BSA al 5 % en PBS) durante 2 h a temperatura ambiente con agitación rotatoria y a continuación se lavaron tres veces con tampón de lavado.

Los compuestos de prueba se diluyeron en serie 3,16 veces en DMSO al 100 % para generar una curva de concentración de 7 puntos. Se transfirieron alícuotas de 0,5 µl de compuestos diluidos a una placa de fondo plano de 96 pocillos mediante un manipulador de líquidos. También se transfirió una alícuota de 0,5 µl de DMSO a pocillos separados y se usó como control. Se prepararon muestras duplicadas para cada concentración de compuesto y para el control de DMSO.

Las células se descongelaron y se incubaron en un medio de cultivo celular (DMEM, FBS al

10 % y cóctel de antibióticos al 1 %) durante 72 h. Las células se tripsinizaron, se contaron y se suspendieron de nuevo a una concentración de 100.000 células/ml en el medio de cultivo celular. Se sembró una alícuota de 100 µl de las suspensiones celulares a razón de 10.000 células por pocillo en la placa de microvaloración de 96 pocillos que contenía el compuesto y se incubó en una incubadora de cultivo celular (37 °C, CO₂ al 5 %, 100 % de humedad relativa). Después de 48 h, el medio se eliminó y a las células se les añadieron 50-100 µl de tampón de lisis (Meso Scale Diagnostics, R60TX-2) que contenía un cóctel inhibidor de proteasas Halt 1x (Thermo Scientific, cóctel inhibidor de proteasas Halt™, 78430) por pocillo para proporcionar un "lisado celular". La placa se colocó en un agitador a 4 °C durante 30 minutos y a continuación se almacenó a -80 °C.

Las muestras de lisado celular (25 µl) se transfirieron a la placa MSD recubierta de anticuerpo y se incubaron durante una noche a 4 °C. Después de la eliminación de los lisados, la placa se lavó tres veces con tampón de lavado y a cada pocillo se le añadieron 25 µl de anticuerpo monoclonal de conejo recombinante Ataxina 3 (Invitrogen, n.º 702788) (diluido a 0,25 µg/ml en TWEEN®-20 al 0,05 % en tampón de bloqueo) y se incubaron con agitación durante 1-2 h a temperatura ambiente. Después de la incubación con el anticuerpo secundario, los pocillos se aclararon con tampón de lavado y, a continuación, a cada pocillo se le añadieron 25 µl de anticuerpo de detección marcado con SULFO-TAG de cabra anti conejo (Meso Scale Diagnostics, R32AB-1) (diluido a 0,25 µg/ml en TWEEN®-20 al 0,05 % en tampón de bloqueo) y se incubaron con agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Después de aclarar tres veces con tampón de lavado, a cada pocillo vacío se le añadieron 150 µl de tampón de lectura T con tensioactivo (tampón a base de tris que contenía tripropilamina, Meso Scale Diagnostics, R92TC-1) y se tomaron imágenes de la placa en un generador de imágenes SI 6000 (MSD) de acuerdo con las instrucciones del fabricante proporcionado para placas de 96 o 384 pocillos. Los valores de CI₅₀ promedio resultantes (µM) para los compuestos representativos ensayados se muestran en la Tabla 1.

Una CI₅₀ promedio >1 µM se indica con una estrella (*), entre >0,3 µM y ≤1 µM se indica con dos asteriscos (**), entre >0,03 µM y ≤0,3 µM se indica con tres estrellas (***), y ≤0,03 µM se indica con cuatro estrellas (****).

Tabla 1

Comp.	CI ₅₀
1	****
2	*
3	*
4	***
5	*
6	***
7	**
8	****
9	*

Comp.	CI ₅₀
153	****
154	*
155	*
156	*
157	*
158	*
159	*
160	*
161	*

Comp.	CI ₅₀
305	***
306	***
307	***
308	***
309	***
310	***
311	***
312	***
313	***

Comp.	Cl ₅₀
10	**
11	**
12	*
13	***
14	*
15	**
16	*
17	*
18	****
19	***
20	***
21	***
22	**
23	*
24	***
25	***
26	**
27	***
28	*
29	***
30	*
31	*
32	***
33	***
34	****
35	**
36	*
37	**
38	***
39	*
40	***
41	***
42	**
43	*
44	*
45	****
46	*
47	*
48	***

Comp.	Cl ₅₀
162	****
163	***
164	*
165	****
166	***
167	**
168	****
169	****
170	****
171	****
172	****
173	****
174	****
175	****
176	****
177	****
178	****
179	****
180	****
181	****
182	****
183	****
184	****
185	****
186	****
187	****
188	****
189	****
190	****
191	****
192	****
193	****
194	****
195	****
196	****
197	****
198	****
199	****
200	****

Comp.	Cl ₅₀
314	***
315	***
316	***
317	***
318	***
319	***
320	***
321	***
322	***
323	***
324	***
325	***
326	***
327	***
328	***
329	***
330	***
331	***
332	***
333	***
334	***
335	***
336	***
337	***
338	***
339	***
340	***
341	***
342	***
343	***
344	***
345	***
346	***
347	***
348	***
349	***
350	***
351	***
352	***

Comp.	Cl ₅₀
49	*
50	**
51	*
52	*
53	**
54	***
55	***
56	**
57	****
58	*
59	*
60	****
61	*
62	***
63	***
64	*
65	****
66	*
67	**
68	****
69	***
70	*
71	****
72	*
73	**
74	*
75	***
76	*
77	*
78	*
79	***
80	*
81	***
82	**
83	*
84	*
85	*
86	*
87	***

Comp.	Cl ₅₀
201	****
202	****
203	****
204	****
205	****
206	****
207	****
208	****
209	****
210	****
211	****
212	****
213	****
214	****
215	****
216	****
217	****
218	****
219	****
220	****
221	****
222	****
223	****
224	****
225	****
226	****
227	****
228	****
229	****
230	****
231	****
232	****
233	****
234	****
235	****
236	****
237	****
238	****
239	****

Comp.	Cl ₅₀
353	***
354	***
355	***
356	***
357	***
358	***
359	***
360	***
361	***
362	***
363	***
364	***
365	***
366	***
367	***
368	***
369	***
370	***
371	***
372	***
373	***
374	***
375	***
376	***
377	***
378	***
379	***
380	***
381	***
382	***
383	***
384	***
385	***
386	***
387	***
388	***
389	**
390	**
391	**

Comp.	Cl ₅₀
88	*
89	*
90	**
91	*
92	*
93	*
94	**
95	*
96	***
97	*
98	*
99	***
100	*
101	*
102	*
103	*
104	*
105	*
106	*
107	**
108	****
109	***
110	***
111	*
112	*
113	*
114	*
115	****
116	****
117	****
118	**
119	*
120	***
121	*
122	*
123	*
124	*
125	*
126	***

Comp.	Cl ₅₀
240	****
241	****
242	****
243	****
244	****
245	****
246	****
247	***
248	***
249	***
250	***
251	***
252	***
253	***
254	***
255	***
256	***
257	***
258	***
259	***
260	***
261	***
262	***
263	***
264	***
265	***
266	***
267	***
268	***
269	***
270	***
271	***
272	***
273	***
274	***
275	***
276	***
277	***
278	***

Comp.	Cl ₅₀
392	**
393	**
394	**
395	**
396	**
397	**
398	**
399	**
400	**
401	*
402	****
403	**
404	***
405	****
406	***
407	***
408	***
409	***
410	***
411	***
412	**
413	***
414	**
415	**
416	***
417	****
418	***
419	***
420	***
421	****
422	***
423	***
424	***
425	*
426	**
427	***
428	**
429	****
430	***

Comp.	CI ₅₀
127	***
128	*
129	**
130	***
131	*
132	**
133	****
134	*
135	*
136	****
137	*
138	***
139	***
140	**
141	*
142	*
143	****
144	****
145	*
146	*
147	*
148	*
149	***
150	***
151	***
152	***

Comp.	CI ₅₀
279	***
280	***
281	***
282	***
283	***
284	***
285	***
286	***
287	***
288	***
289	***
290	***
291	***
292	***
293	***
294	***
295	***
296	***
297	***
298	***
299	***
300	***
301	***
302	***
303	***
304	***

Comp.	CI ₅₀
431	****
432	***
433	***
434	***
435	***
436	*
437	****
438	**
439	**
440	*
441	***
442	***
443	****
444	*
445	**
446	****
447	**
448	*
449	***
450	**
451	***
452	***
453	**
454	**
455	**

Ejemplo 2

Ensayo RT-qPCR para cuantificar la omisión del exón 4 en el pre-ARNm de *ATXN3* en células

Los compuestos de prueba se diluyeron en serie 3,16 veces en DMSO al 100 % para generar una curva de concentración de 7 puntos. Se transfirieron alícuotas de 0,5 µl de compuestos diluidos a una placa de fondo plano de 96 pocillos mediante un manipulador de líquidos. También se transfirió una alícuota de 0,5 µl de DMSO a pocillos separados y se usó como control. Se prepararon muestras duplicadas para cada concentración de compuesto y para el control de DMSO.

Las células se descongelaron y se incubaron en un medio de cultivo celular (DMEM, FBS al 10 % y cóctel de antibióticos al 1 %) durante 72 h. Las células se tripsinizaron, se contaron y se suspendieron de nuevo a una concentración de 100.000 células/ml en el medio de cultivo celular. Se sembró una alícuota de 100 µl de las suspensiones celulares a razón de 10.000 células por pocillo en

la placa de microvaloración de 96 pocillos que contenía el compuesto y se incubó en una incubadora de cultivo celular (37 °C, CO₂ al 5 %, 100 % de humedad relativa).

- Después de 24 h, el medio se aspiró de las células y a cada pocillo se le añadieron 50 µl del tampón de lisis RCL2 (Tris-HCl 10 mM a pH 7,4, NaCl 150 mM, IGEPAL® CA-630 al 0,33 %) y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 min. Se añadió agua sin nucleasa enfriada (50 µl por pocillo) y las placas se transfirieron inmediatamente sobre hielo. Después de 1 min sobre hielo, las placas se congelaron a -80 °C durante una noche.

Preparación de la mezcla de reacción RT-qPCR:

Reactivo	Volumen (µl)	Proveedor y N.º de Catálogo
Tampón RT-PCR (2x)	5,0	Thermo Fisher, 4387391
Mezcla de enzimas RT-PCR (25x)	0,4	Thermo Fisher, 4387391
Sonda/cebador diana (60x)	0,16	Thermo Fisher, 4331182
Ensayo <i>GAPDH</i> interno (20x)	0,5	
H ₂ O	1,94	
Abreviaturas: <i>GAPDH</i> , gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa Diana: <i>Ensayo TaqMan ID Hs00245261_m1</i> Ensayo <i>GAPDH</i> interno: <i>Cebador directo</i> -5' caacggatttggtcgattgg 3' <i>Cebador inverso</i> -5' tgatggcaacaatatccactttacc 3' <i>Sonda (VIC-TAMRA)</i> -5' cgctgggtcaccagggtgct 3'		

- Se transfirió una alícuota de 2 µl/pocillo de los lisados celulares usando el manipulador de líquidos a la placa de PCR Armadillo de 384 pocillos que contenía 8 µl/pocillo de la mezcla de reacción RT-qPCR que se preparó como se ha detallado anteriormente. A continuación, las placas se sellaron con la película adhesiva óptica MicroAmp™ y a continuación se centrifugaron durante 1 min y se colocaron en el termociclador CFX384 (BioRad).

- La RT-qPCR se realizó a las siguientes temperaturas durante el tiempo indicado:

Etapas 1: 48 °C (30 min)

Etapas 2: 95 °C (10 min)

Etapas 3: 95 °C (15 s)

Etapas 4: 60 °C (1 min);

- a continuación, se repitieron las Etapas 3 y 4 durante un total de 40 ciclos.

El porcentaje de omisión del exón 4 se calculó para cada dosis del tratamiento de compuesto usando las Ecuaciones 1 y 2.

Ecuación 1

$$\text{Expresión génica relativa} = \frac{2^{-Ct(\text{objetivo})}}{1,9^{-Ct(\text{GAPDH})}}$$

Ecuación 2

$$\text{Porcentaje de omisión del exón 4 (\%)} = 1 - \left[\frac{\text{Expresión génica relativa, Compuesto}}{\text{Expresión génica relativa, DMSO}} \right] \times 100$$

5 Los datos se ajustaron a una curva de respuesta a la dosis y la CI_{50} se interpoló usando el paquete estadístico y de ajuste de curvas XLfit®. Los valores de CI_{50} resultantes (μM) para los compuestos representativos ensayados se muestran en la Tabla 2.

Una CI_{50} promedio $>1 \mu\text{M}$ se indica con una estrella (*), entre $>0,3 \mu\text{M}$ y $\leq 1 \mu\text{M}$ se indica con dos asteriscos (**), entre $>0,03 \mu\text{M}$ y $\leq 0,3 \mu\text{M}$ se indica con tres estrellas (***), y $\leq 0,03 \mu\text{M}$ se indica con cuatro estrellas (****).

Tabla 2

Comp.	CI_{50}
1	****
2	*
3	*
4	***
5	*
6	***
7	**
8	****
9	**
10	**
11	***
12	*
13	***
14	*
15	**
16	*
17	*
18	****
19	***
20	***
21	***
22	**
23	*
24	***
25	***

Comp.	CI_{50}
153	****
154	*
155	**
156	*
157	*
158	*
159	*
160	*
161	*
162	****
163	****
164	**
165	****
166	***
167	***
168	****
169	****
170	*****
171	****
172	****
173	****
174	****
175	****
176	****
177	****

Comp.	CI_{50}
305	***
306	***
307	***
308	***
309	***
310	***
311	***
312	***
313	***
314	***
315	***
316	***
317	***
318	***
319	***
320	***
321	***
322	***
323	***
324	***
325	***
326	***
327	***
328	***
329	***

Comp.	Cl ₅₀
26	**
27	****
28	*
29	***
30	*
31	*
32	***
33	***
34	****
35	**
36	*
37	***
38	***
39	*
40	***
41	***
42	**
43	*
44	*
45	****
46	*
47	**
48	***
49	*
50	***
51	*
52	*
53	**
54	***
55	***
56	***
57	****
58	*
59	**
60	****
61	*
62	****
63	***
64	*

Comp.	Cl ₅₀
178	****
179	****
180	****
181	****
182	****
183	****
184	****
185	****
186	****
187	****
188	****
189	****
190	****
191	****
192	****
193	****
194	****
195	****
196	****
197	****
198	****
199	****
200	****
201	****
202	****
203	****
204	****
205	****
206	****
207	****
208	****
209	****
210	****
211	****
212	****
213	****
214	****
215	****
216	****

Comp.	Cl ₅₀
330	***
331	***
332	***
333	***
334	***
335	***
336	***
337	***
338	***
339	***
340	***
341	***
342	***
343	***
344	***
345	***
346	***
347	***
348	***
349	***
350	***
351	***
352	***
353	***
354	***
355	***
356	***
357	***
358	***
359	***
360	***
361	***
362	***
363	***
364	***
365	***
366	***
367	***
368	***

Comp.	Cl ₅₀
65	****
66	*
67	**
68	****
69	****
70	*
71	****
72	*
73	**
74	*
75	***
76	*
77	**
78	*
79	***
80	*
81	***
82	**
83	*
84	*
85	*
86	*
87	***
88	*
89	*
90	**
91	*
92	*
93	*
94	***
95	*
96	***
97	*
98	*
99	***
100	*
101	*
102	*
103	*

Comp.	Cl ₅₀
217	****
218	****
219	****
220	****
221	****
222	****
223	****
224	****
225	****
226	****
227	****
228	****
229	****
230	****
231	****
232	****
233	****
234	****
235	****
236	****
237	****
238	***
239	****
240	****
241	****
242	****
243	****
244	****
245	****
246	***
247	***
248	***
249	****
250	***
251	****
252	****
253	****
254	***
255	****

Comp.	Cl ₅₀
369	***
370	***
371	***
372	***
373	***
374	***
375	***
376	***
377	***
378	***
379	***
380	***
381	***
382	***
383	***
384	***
385	***
386	***
387	**
388	***
389	**
390	***
391	**
392	***
393	****
394	**
395	***
396	***
397	**
398	***
399	**
400	**
401	**
402	****
403	***
404	***
405	****
406	****
407	***

Comp.	Cl ₅₀
104	*
105	*
106	*
107	**
108	****
109	***
110	****
111	**
112	*
113	*
114	*
115	****
116	****
117	****
118	**
119	*
120	***
121	*
122	*
123	*
124	*
125	*
126	***
127	***
128	*
129	***
130	***
131	*
132	*
133	****
134	*
135	*
136	****
137	*
138	**
139	****
140	**
141	*
142	*

Comp.	Cl ₅₀
256	****
257	****
258	****
259	***
260	****
261	***
262	***
263	***
264	****
265	****
266	***
267	***
268	***
269	***
270	***
271	***
272	***
273	****
274	***
275	***
276	***
277	****
278	***
279	***
280	***
281	***
282	***
283	***
284	***
285	***
286	***
287	***
288	***
289	***
290	***
291	***
292	***
293	***
294	***

Comp.	Cl ₅₀
408	***
409	***
410	***
411	***
412	**
413	***
414	***
415	**
416	***
417	****
418	***
419	***
420	***
421	****
422	***
423	****
424	****
425	**
426	***
427	****
428	**
429	****
430	***
431	****
432	***
433	***
434	***
435	****
436	**
437	****
438	***
439	**
440	**
441	***
442	***
443	****
444	**
445	**
446	****

Comp.	Cl ₅₀
143	****
144	****
145	***
146	*
147	*
148	*
149	***
150	***
151	***
152	***

Comp.	Cl ₅₀
295	***
296	***
297	***
298	***
299	***
300	***
301	***
302	***
303	***
304	***

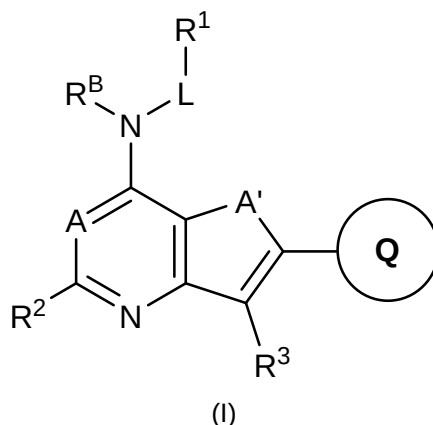
Comp.	Cl ₅₀
447	**
448	***
449	**
450	**
451	***
452	***
453	**
454	**
455	**

Sin tener en cuenta si un documento citado en el presente documento se indicó específica e individualmente como incorporado por referencia, todos los documentos a los que se hace referencia en el presente documento se incorporan por referencia en la presente solicitud para todos y cada uno de los propósitos en la misma medida que si cada referencia individual se hubiera expuesto completamente en el presente documento.

Habiendo ahora descrito completamente la materia objeto de las reivindicaciones, se entenderá por los expertos en la técnica que la misma se puede realizar dentro de una amplia gama de equivalentes sin afectar al alcance de la materia objeto o aspectos particulares descritos en el presente documento. Se pretende que las reivindicaciones adjuntas se interpreten de modo que incluyan todos estos equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o una forma del mismo, en donde

A se selecciona del grupo que consiste en CR^A y N;

A' se selecciona del grupo que consiste en S y NR^{A'};

L se selecciona del grupo que consiste en CH₂ y CD₂;

R^A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

R^{A'} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y halo-alquilo C₁₋₄;

R^B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, CO₂-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

en donde el heteroarilo es un radical de estructura anular de átomos de carbono aromático monocíclico o bicíclico de 5-11 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el cicloalquilo C₃₋₈ es un sistema anular monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado;

en donde el fenilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃₋₈ están sustituidos por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{1a} seleccionados independientemente,

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, deutero-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ e hidroxilo-alquinilo C₂₋₆;

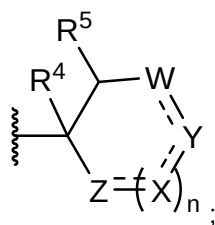
R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, SH, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, tio-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquinilo C₂₋₆, hidroxilo-alquinilo C₂₋₆, (CH₃)₃Si-alquinilo C₂₋₆, heteroaril-alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo y heteroarilo,

en donde el heteroarilo es un radical de estructura anular de átomos de carbono aromático monocíclico o bicíclico de 5-11 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y

en donde cada caso de cicloalquilo C₃₋₈, fenilo y heteroarilo están sustituidos independientemente por cero, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes R^{3a} seleccionados independientemente;

R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, deuterio-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

el Anillo Q es



R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alcoxi C₁₋₆;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en amino, alquil C₁₋₄-amino y (alquil C₁₋₄)₂-amino;

W se selecciona del grupo que consiste en CH₂, CD₂, CH-R^W, CD-R^W, C(R^W)₂ y C(O);

X se selecciona del grupo que consiste en CH₂, CD₂, CH-R^X, CD-R^X, C(R^X)₂, CH, CD, CR^X, C=CH₂, C=CD₂, C=C(R^X)₂, C(O), NH, N-alquilo C₁₋₄, N-fenilo, O, S, S(O) y SO₂;

Y se selecciona del grupo que consiste en CH₂, CD₂, CH-R^Y, CD-R^Y, C(R^Y)₂, CH, CD, CR^Y, C=CH₂, C=CD₂, C=C(R^Y)₂, N-fenilo, O, S, S(O) y SO₂;

Z se selecciona del grupo que consiste en CH₂, CD₂, CH-R^Z, CD-R^Z, C(R^Z)₂, CH, CD, CR^Z, NH, N-alquilo C₁₋₄, N-fenilo, O, S, S(O) y SO₂;

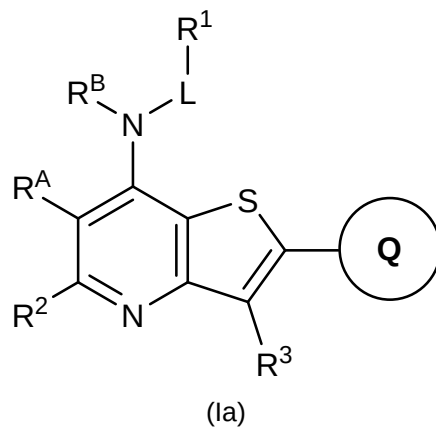
cada R^W, R^X, R^Y, R^Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₄-amino, (alquil C₁₋₄)₂-amino, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₆, C(O)NH₂, C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(O)-heterociclilo y C(O)NH-fenilo, y en donde cada R^W, R^X, R^Y, R^Z puede combinarse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3; y

— — — — — representa independientemente un enlace sencillo o un doble enlace según lo permita la valencia;

en donde una forma del compuesto es una forma de sal, hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero, tautómero o isótopo enriquecido farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ia):



o una forma del mismo, en donde

L es CH₂ o CD₂;

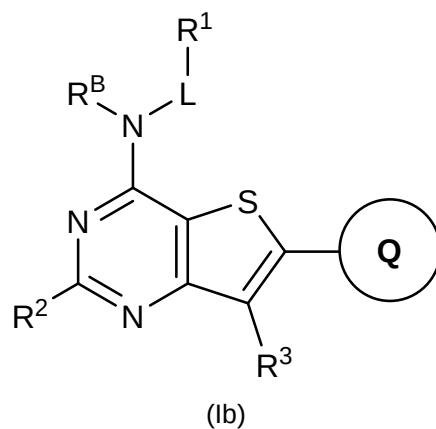
R^A es hidrógeno;

R^B es hidrógeno o CH₃; y

R² es Cl o CN.

5

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib):



o una forma del mismo, en donde

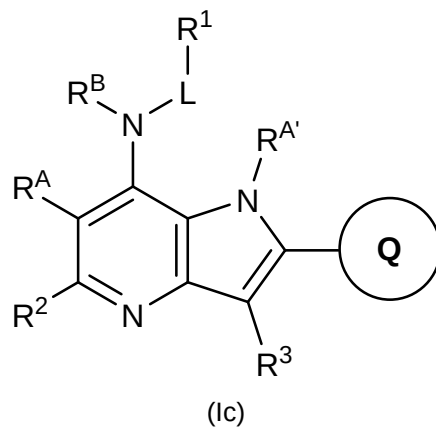
L es CH₂;

R^B es hidrógeno; y

R² es Cl.

10

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ic):



o una forma del mismo, en donde

L es CH₂;

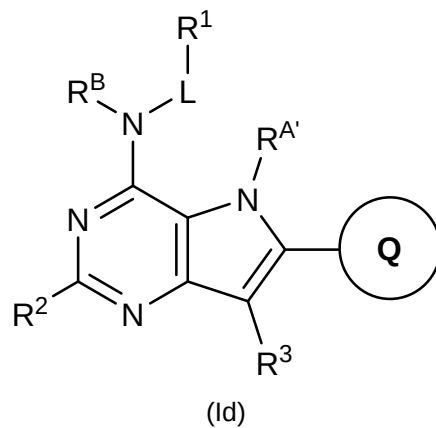
R^A es hidrógeno;

R^{A'} es CH₃ o CHF₂;

5 R^B es hidrógeno; y

R² es Cl.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Id):



o una forma del mismo, en donde

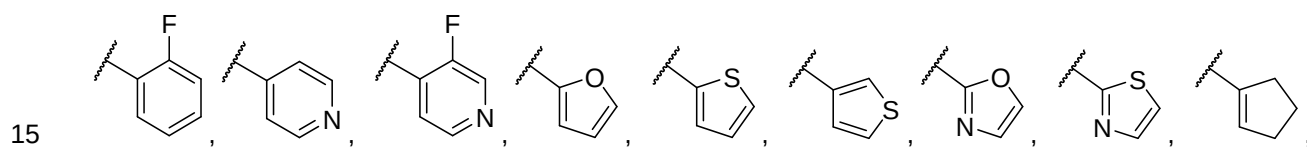
10 L es CH₂;

R^{A'} es CHF₂;

R^B es hidrógeno; y

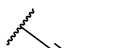
R² es Cl.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹ es fenilo, CO₂CH₃,



5 ciclopropilo, fenilo,

,

,

,

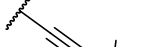
,

,

,

,

,

,

,

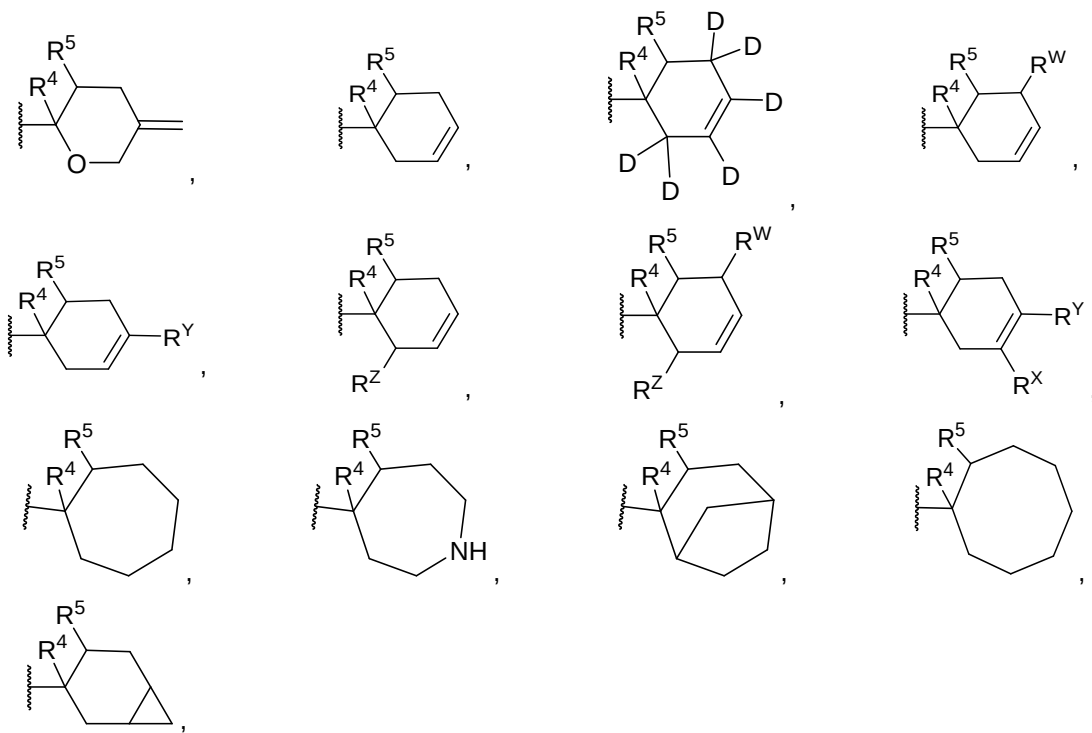
,

,

,

Chemical structures 1-12 are shown below, representing various substituted cyclohexane derivatives. The structures are defined by the following substituents and features:

- Structure 1:** A cyclopentane ring with a wavy line at position 1, and substituents R^4 and R^5 at positions 2 and 3, respectively.
- Structure 2:** A tetrahydrofuran ring with a wavy line at position 2, and substituents R^4 and R^5 at positions 3 and 4, respectively.
- Structure 3:** A cyclohexane ring with a wavy line at position 1, and substituents R^4 and R^5 at positions 2 and 3, respectively.
- Structure 4:** A cyclohexane ring with a wavy line at position 1, and substituents R^4 , R^5 , and R^W at positions 2, 3, and 4, respectively.
- Structure 5:** A cyclohexane ring with a wavy line at position 1, and substituents R^4 , R^5 , and R^Z at positions 2, 3, and 4, respectively.
- Structure 6:** A cyclohexane ring with a wavy line at position 1, and substituents R^4 , R^5 , R^X , and R^X at positions 2, 3, 4, and 5, respectively.
- Structure 7:** A cyclohexane ring with a wavy line at position 1, and substituents R^4 , R^5 , R^Y , and R^Y at positions 2, 3, 4, and 5, respectively.
- Structure 8:** A cyclohexane ring with a wavy line at position 1, and substituents R^4 , R^5 , R^Z , and R^Z at positions 2, 3, 4, and 5, respectively.
- Structure 9:** A cyclohexanone ring with a wavy line at position 1, and substituents R^4 and R^5 at positions 2 and 3, respectively.
- Structure 10:** A cyclohexanone ring with a wavy line at position 1, and substituents R^4 and R^5 at positions 2 and 3, respectively.
- Structure 11:** A piperidine ring with a wavy line at position 2, and substituents R^4 and R^5 at positions 3 and 4, respectively. The nitrogen atom is substituted with a phenyl group (Ph).
- Structure 12:** A piperidine ring with a wavy line at position 2, and substituents R^4 and R^5 at positions 3 and 4, respectively. The nitrogen atom is substituted with a hydrogen atom (HN).
- Structure 13:** A tetrahydropyran ring with a wavy line at position 2, and substituents R^4 and R^5 at positions 3 and 4, respectively.
- Structure 14:** A tetrahydropyran ring with a wavy line at position 2, and substituents R^4 and R^5 at positions 3 and 4, respectively.
- Structure 15:** A cyclohexane ring with a wavy line at position 1, and substituents R^4 and R^5 at positions 2 and 3, respectively.
- Structure 16:** A cyclohexane ring with a wavy line at position 1, and substituents R^4 and R^5 at positions 2 and 3, respectively.



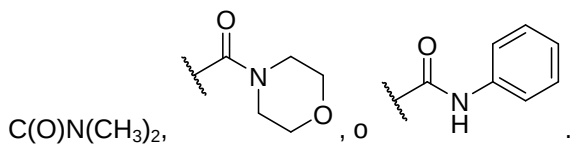
o cualquier forma estereoisomérica de los mismos.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde

R^4 es hidrógeno, F o hidroxilo; y

5 R^5 es amino, $NH(CH_3)$ o $N(CH_3)_2$.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^W , R^X , R^Y , R^Z se seleccionan cada uno independientemente de F, hidroxilo, CH_3 , OCH_3 , CO_2H , $CO_2CH_2CH_3$, $C(O)NH_2$,



10

11. Un compuesto seleccionado de:

2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R)-2-aminociclopentil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R)-2-aminociclopentil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-[(2S,3S)-3-aminotetrahidropiran-2-il]-3,5-dicloro-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

3-bromo-5-cloro-2-[(2R,3S)-3-aminotetrahidropiran-2-il]-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

3-bromo-5-cloro-2-[(2S,3R)-3-aminotetrahidropiran-2-il]-N-(2-tienilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-(3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-amino-4,4-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R)-2-amino-4,4-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

(1R,2S)-2-amino-1-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(2-fluorobencil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3S)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3R)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-
amina;

6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-
b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R)-2-aminociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-
b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-
d]pirimidin-4-amina;

6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-
d]pirimidin-4-amina;

6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-
amina;

6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-
amina;

6-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]-N-bencil-7-bromo-2-cloro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R)-2-aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R)-2-aminocicloheptil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-aminocicloheptil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminobiciclo[3.2.1]octan-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminobiciclo[3.2.1]octan-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-aminociclooctil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclooctil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclooctil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R)-2-aminociclooctil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclooctil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclooctil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R)-2-aminociclooctil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-aminociclooctil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclopentil)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3S)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3R)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

(1R,5S,6R)-6-amino-5-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol;

(1S,5R,6S)-6-amino-5-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol;

6-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclopentil)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-ciclopropil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-ciclopropil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-ciclopropil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,6RS)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6SR)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((4R,5R)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((4S,5S)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((4R,5S)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((4S,5R)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-amino-5,5-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-amino-5,5-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3S)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3R)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-amino-4,4-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-amino-4,4-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

(1R,5S,6R)-6-amino-5-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol;

(1S,5R,6S)-6-amino-5-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol;

2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminocicloheptil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclooctil)-5-cloro-3-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

5-(2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

4-(2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol;

4-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S,6R)-2-amino-6-fluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R,6S)-2-amino-6-fluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-7-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

(2R,3S)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ona;

(2S,3R)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ona;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(oxazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((3S,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-etiniltieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- (R)-5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1,2-diol;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 4-(2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol;
- 4-(2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol;

- 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-7-bromo-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrololo[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- (S)-5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1,2-diol;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-3-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-(but-2-in-1-il)-2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- (3S,4S)-4-amino-3-(3,5-dicloro-7-((furan-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ona;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-7-metil-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodo-5H-pirrololo[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

(1R,2R,3S)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

(1S,2S,3R)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-amino-3,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-7-metil-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)hex-5-in-1-ol;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-cloro-7-((furan-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo;

- 6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-3-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-7-bromo-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((1S,6S)-6-amino-3,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-(but-2-in-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 3-(2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)prop-2-in-1-ol;
- 3-(2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)prop-2-in-1-ol;
- 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-7-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-4-((furan-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-ol;

- 3-(6-((2S,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-2-cloro-4-((furan-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-ol;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-((difluorometoxi)metil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-((difluorometoxi)metil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((2R,3R)-3-amino-5-metilenotetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((2S,3S)-3-amino-5-metilenotetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((3R,4S)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((2S,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-2,7-diclorotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 5-(5-cloro-2-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclohexil)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;
- 2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((2R,3R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((2R,3R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-viniltieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-7-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrollo[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-amina;
- (4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxamida;
- 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodo-5H-pirrollo[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- (4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo;
- 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-4-((furan-2-ilmetil)amino)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-2-carbonitrilo;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R,5R)-3-amino-5-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2S,3S,5S)-3-amino-5-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

5-(5-cloro-2-((1R,6R)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

5-(5-cloro-2-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-7-((furan-2-ilmetil)amino)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo;

2-((1R,3R,4R,6S)-4-aminobiciclo[4.1.0]heptan-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,3S,4S,6R)-4-aminobiciclo[4.1.0]heptan-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

5-(2-cloro-6-((1R,6R)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-4-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-ol;

5-(2-cloro-6-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-4-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-ol;

2-((1R,5S,6R)-6-amino-5-metilciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,5R,6S)-6-amino-5-metilciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

(1R,2R,3S)-2-amino-3-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-((E)-but-2-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

4-(5-cloro-2-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol;

6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((2S,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(piridin-3-iletinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

5-(5-cloro-2-((2R,3R)-3-(metilamino)tetrahydro-2H-piran-2-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

5-(5-cloro-2-((2S,3S)-3-(metilamino)tetrahydro-2H-piran-2-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-etinil-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

(4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilciclohex-1-eno-1-carboxamida;

((4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-en-1-il)(morfolino)metanona;

2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

- 6-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-((trimetilsilil)etiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-((trimetilsilil)etiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-(prop-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 7-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)hept-6-in-1-ol;
- 2-((3R,4S)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-il)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-3-metil-N-(fenilmetil-d2)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(propa-1,2-dien-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(propa-1,2-dien-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-1-(difluorometil)-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

(1R,5R,6S)-5-amino-6-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol;

(1S,5S,6R)-5-amino-6-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol;

6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-7-etinil-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-7-etinil-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-(prop-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(ciclopent-1-en-1-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(ciclopent-1-en-1-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-amino-5,5-difluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-amino-5,5-difluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1R,2R,6S)-2-amino-6-fluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S,6R)-2-amino-6-fluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((furan-2-ilmetil)(metil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

- 6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(2-fluorobencil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1R,2S,3S)-2-amino-3-fluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,2R,3R)-2-amino-3-fluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-etiniltieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-2-cloro-5-(difluorometil)-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-(metil(tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;
- 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-viniltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-viniltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-1-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-5-cloro-1-(difluorometil)-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-amina;

(4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-N-fenilciclohex-1-eno-1-carboxamida;

6-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

(1R,2S,3R)-3-amino-2-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

(1S,2R,3S)-3-amino-2-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-etinil-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1S,6s)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1R,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

(2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)metanol;

(2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)metanol;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(ciclopent-1-en-1-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-7-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)glicinato de metilo;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,5S,6S)-6-amino-5-metoxiciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,5R,6R)-6-amino-5-metoxiciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

(1R,2S,3R)-2-amino-3-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

(1S,2R,3S)-2-amino-3-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

3-bromo-5-cloro-2-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclohexil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

3-bromo-5-cloro-2-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclohexil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

(1R,5S,6R)-5-amino-6-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-1-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

5-cloro-3-yodo-2-((1R,6R)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

5-cloro-3-yodo-2-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3S,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodo-5H-pirrollo[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-5H-pirrollo[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-5H-pirrollo[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-carbonitrilo;

2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-carbonitrilo;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-((2-metoxipiridin-3-il)etnil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(piridin-4-iletinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-2-cloro-5-(difluorometil)-7-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(fluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(fluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2S,6R)-6-amino-2-metilciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,2R,6S)-6-amino-2-metilciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3S,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3S,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

- 2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-3-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-7-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-pirrollo[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-5H-pirrollo[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-5H-pirrollo[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-3-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodo-5H-pirrollo[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((2R,3R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-2-cloro-5-(difluorometil)-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((2R,3R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-1-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-1-(difluorometil)-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-etinil-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-bencil-7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-7-metil-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((1R,6R)-6-amino-3,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

- 6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2,7-dicloro-N-(piridin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-2-cloro-7-metil-N-(tiazol-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-((Z)-but-2-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-cloro-7-((furan-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo;
- 2-((1R,6R)-6-amino-3,4-dimetilciclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- (4R,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo;
- ácido (4S,5S)-5-amino-4-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-1-eno-1-carboxílico;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-((3-cloropiridin-4-il)etnil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 2-((1S,2R,5S,6S)-6-amino-2,5-dimetilciclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;
- 5-(2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-(metil(tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;
- 5-(2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((furan-2-ilmetil)(metil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;
- 5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-7-(bencil(metil)amino)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;
- 5-(5-cloro-2-((1R,6R)-6-(dimetilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

5-(5-cloro-2-((1S,6S)-6-(dimetilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-((E)-pent-2-en-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-amina; y

2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-((E)-pent-2-en-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

o una forma de los mismos, en donde la forma del compuesto es una forma de sal, hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero, tautómero o isótopo enriquecido farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 12. Un compuesto seleccionado de:

clorhidrato de 2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

clorhidrato de 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-dicloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-(3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

clorhidrato de 2-((1R,2S)-2-amino-4,4-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

clorhidrato de 2-((1S,2R)-2-amino-4,4-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

clorhidrato de (1R,2S)-2-amino-1-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

clorhidrato de 2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-N-(2-fluorobencil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

clorhidrato de 2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

clorhidrato de 2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

clorhidrato de 2-((1R,2S)-2-amino-1-fluorociclohexil)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((2R,3S)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((2S,3R)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((2R,3R)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((2S,3S)-3-aminopiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((2R,3R)-3-aminobiciclo[3.2.1]octan-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((2S,3S)-3-aminobiciclo[3.2.1]octan-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((2R,3R)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((2S,3S)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((2R,3S)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((2S,3R)-3-amino-1-fenilpiperidin-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((4R,5R)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((4S,5S)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((4R,5S)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((4S,5R)-5-aminoazepan-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1R,2R)-2-amino-5,5-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1S,2S)-2-amino-5,5-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((2R,3S)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((2S,3R)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((2R,3R)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((2S,3S)-3-aminotetrahidrofurano-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1R,2R)-2-amino-4,4-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1S,2S)-2-amino-4,4-dimetilciclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de (1R,5S,6R)-6-amino-5-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol;

formiato de (1S,5R,6S)-6-amino-5-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol;

formiato de 5-(2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

formiato de 5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

trifluoroacetato de 4-(2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol;

trifluoroacetato de 4-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol;

trifluoroacetato de 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

formiato de 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

formiato de 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

clorhidrato de -(2R,3S)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ona;

clorhidrato de (2S,3R)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ona;

trifluoroacetato de 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

formiato de 6-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de (R)-5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1,2-diol;

trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 4-(2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol;

trifluoroacetato de 4-(2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol;

trifluoroacetato de (S)-5-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1,2-diol;

formiato de 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de (1R,2R,3S)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

trifluoroacetato de (1S,2S,3R)-2-amino-3-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

trifluoroacetato de 6-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)hex-5-in-1-ol;

trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

trifluoroacetato de 6-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

formiato de 6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

formiato de 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

trifluoroacetato de 3-(2-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)prop-2-in-1-ol;

trifluoroacetato de 3-(2-((2S,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)prop-2-in-1-ol;

trifluoroacetato de 3-(6-((2R,3R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-cloro-4-((furan-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-ol;

trifluoroacetato de 3-(6-((2S,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-2-cloro-4-((furan-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-ol;

trifluoroacetato de 2-((2R,3R)-3-amino-5-metilenotetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((2S,3S)-3-amino-5-metilenotetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d₆)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclohexil)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

clorhidrato de 2-((2R,3R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

clorhidrato de 2-((2S,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-viniltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-5-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((2R,3R,5R)-3-amino-5-metiltetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((2S,3S,5S)-3-amino-5-metiltetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-((1R,6R)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

trifluoroacetato de 2-((1R,3R,4R,6S)-4-aminobiciclo[4.1.0]heptan-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,3S,4S,6R)-4-aminobiciclo[4.1.0]heptan-3-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-N-bencil-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 5-(2-cloro-6-((1R,6R)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-4-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-ol;

trifluoroacetato de 5-(2-cloro-6-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-4-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-ol;

formiato de 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-bencil-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-((E)-but-2-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 4-(5-cloro-2-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)but-3-in-1-ol;

trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(piridin-3-iletinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-((2R,3R)-3-(metilamino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-((2S,3S)-3-(metilamino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3-bromo-5-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-((trimetilsilil)etnil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

trifluoroacetato de 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-((trimetilsilil)etnil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 7-(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)hept-6-in-1-ol;

trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-5-cloro-3-metil-N-(fenilmetil-d2)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(propa-1,2-dien-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(propa-1,2-dien-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de (1R,5R,6S)-5-amino-6-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol;

trifluoroacetato de (1S,5S,6R)-5-amino-6-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol;

trifluoroacetato de 6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-7-etinil-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

trifluoroacetato de 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-cloro-7-etinil-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

formiato de 2-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(ciclopent-1-en-1-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(ciclopent-1-en-1-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 6-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina;

formiato de 6-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-2,7-dicloro-5-(difluorometil)-N-(furan-2-ilmetil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina;

formiato de 6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

formiato de 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

trifluoroacetato de 2-((1R,2S,3S)-2-amino-3-fluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,2R,3R)-2-amino-3-fluorociclohexil)-5-cloro-3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

formiato de 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

formiato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-viniltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-viniltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 6-((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

formiato de 6-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

trifluoroacetato de (1R,2S,3R)-3-amino-2-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

trifluoroacetato de (1S,2R,3S)-3-amino-2-(3-bromo-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

trifluoroacetato de 2-((1R,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

(2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-il)glicinato formiato de metilo;

trifluoroacetato de 2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-(but-2-in-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

clorhidrato de 2-((1R,5S,6S)-6-amino-5-metoxiciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

clorhidrato de 2-((1S,5R,6R)-6-amino-5-metoxiciclohex-3-en-1-il)-3-bromo-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d₆)-7-bromo-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

trifluoroacetato de (1R,2S,3R)-2-amino-3-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

trifluoroacetato de (1S,2R,3S)-2-amino-3-(5-cloro-3-metil-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohexan-1-ol;

trifluoroacetato de 3-bromo-5-cloro-2-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclohexil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 3-bromo-5-cloro-2-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclohexil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de (1R,5S,6R)-5-amino-6-(3,5-dicloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)ciclohex-2-en-1-ol;

trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3-bromo-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-N-(but-2-in-1-il)-5-cloro-3-yodotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 5-cloro-3-yodo-2-((1R,6R)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 5-cloro-3-yodo-2-((1S,6S)-6-(metilamino)ciclohex-3-en-1-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-N-bencil-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 6-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

formiato de 6-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

trifluoroacetato de 2-((3R,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-carbonitrilo;

trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)-5-cloro-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-carbonitrilo;

trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-((2-metoxipiridin-3-il)etnil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-(piridin-4-iletinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(fluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-cloro-3-(fluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dicloro-N-(furan-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-amina;

formiato de 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-3,5-dicloro-1-(difluorometil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1R,6S)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexil)-3-bromo-N-((E)-but-2-en-1-il)-5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-N-((Z)-but-2-en-1-il)-3,5-diclorotieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-3-((3-cloropiridin-4-il)etil)-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 2-((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)-5-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina;

trifluoroacetato de 6-((1R,6R)-6-aminociclohex-3-en-1-il-2,2,3,4,5,5-d6)-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

formiato de 5-(5-cloro-2-((1R,6R)-6-(dimetilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol; y

formiato de 5-(5-cloro-2-((1S,6S)-6-(dimetilamino)ciclohex-3-en-1-il)-7-((tiofen-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-3-il)pent-4-in-1-ol;

o una forma de los mismos, en donde la forma del compuesto es una forma de hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero, tautómero o isótopo enriquecido del mismo.

- 5 13. Un método para tratar la ataxia espino-cerebelosa tipo 3 que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. El método de la reivindicación 13, en donde la cantidad eficaz del compuesto, o una forma del mismo, induce la omisión de exón en el pre-ARNm de *ATXN3* en el sujeto.

15. El método de la reivindicación 13, en donde la cantidad eficaz del compuesto, o una forma del mismo, induce la omisión de exón en el sujeto.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

RESUMEN**COMPUESTOS PARA TRATAR LA ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 3**

Un aspecto de la presente descripción se refiere a compuestos útiles para mejorar el corte y empalme de pre-ARNm en una célula. En particular, otro aspecto de la presente descripción se refiere a compuestos heteroarilo sustituidos, formas y composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos de uso para tratar o mejorar la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3), también conocida como enfermedad de Machado-Joseph (MJD).