ALCOHOLES Y ÉTERES BICÍCLICOS 5,6-CONDENSADOS Y 6,6-CONDENSADOS Y COMPOSICIONES PARA SU USO COMO MODULADORES DE LA 15-PROSTAGLANDINA DESHIDROGENASA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad para la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º 63/501,059, presentada el 9 de mayo de 2023 y la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º 63/640,585, presentada el 30 de abril de 2024, en donde cada una de las solicitudes anteriores se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

CAMPO

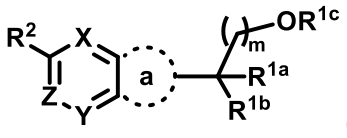
En el presente documento se proporcionan compuestos novedosos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos para usar dichos compuestos y composiciones en el tratamiento de la enfermedad mediada por 15-hidroxi-prostaglandina deshidrogenasa. También se proporcionan métodos para elaborar dichos compuestos y productos intermedios de los mismos.

ANTECEDENTES

Las deshidrogenasas de cadena corta (SCD) son una familia de deshidrogenasas que participan en la síntesis y degradación de ácidos grasos, esteroides y algunas prostaglandinas. Por lo tanto, están implicadas en una variedad de trastornos como la enfermedad de almacenamiento de lípidos, la miopatía, la deficiencia de SCD y ciertos trastornos genéticos. La SCD 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa (15-PGDH) (también identificada como 15-prostaglandina deshidrogenasa o hidroxiprostaglandina deshidrogenasa 15-(nicotinamida adenina dinucleótido)), representa una enzima clave en la inactivación de una serie de prostaglandinas activas, leucotrienos y ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETE). Estudios recientes sugieren que los inhibidores de 15-PGDH y los activadores de 15-PGDH podrían ser terapéuticamente valiosos. La 15-PGDH es responsable de la inactivación de la prostaglandina E2 (PGE2), que es un producto derivado del metabolismo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Se ha mostrado que PGE2 es beneficiosa en una variedad de procesos biológicos, tales como la densidad del cabello, la cicatrización de heridas dérmicas y la osteogénesis.

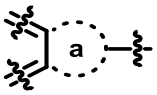
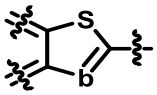
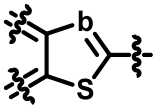
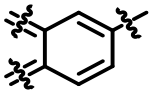
SUMARIO

Se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (A):



(A)

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

en donde  es  (i),  (ii) o  (iii);

m es 0 o 1;

X es N o CH;

Y es N o C-R^3;

Z es N o C-R^5;

b es N o C-R^4;

R^{1a} es -H, deuterio, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

en donde, cuando R^{1a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}, entonces R^{1a} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo;

en donde, cuando R^{1b} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo, entonces R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}; en donde cada uno del alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con de 1 a 6 grupos -F;

o, alternativamente, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo;

en donde el ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, -$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, -CN, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo; en donde cada uno del alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con de 1 a 9 grupos halógeno o alcoxi C_{1-3};

R^{1c} es -H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6};

en donde, cuando R^{1c} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}, entonces R^{1c} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-6};

R^2 es cicloalquilo C_{3-20}, cicloalquenilo C_{3-20}, arilo C_{6-18}, heteroarilo que tiene de 5 a 20 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 3 a 20 miembros de anillo;

en donde R^2 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, -$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH, alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6};

R^3 es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo;

en donde, cuando R^3 es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo, entonces R^3 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, -$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-6} o dos sustituyentes R^3 juntos forman un carbociclilo C_{3-6} o un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo;

R^4 es -H, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, -CN, halógeno o -$N(R^a)_2$ donde cada caso de R^a, cuando está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-6} o -C(O) alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^a juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo;

en donde R^a puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3};

R^5 es -H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6};

en donde, cuando R^5 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6}, entonces R^5 puede ser uno o más sustituyentes no sustituidos o sustituidos, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo; y

en donde, cuando R^b es alquilo C_{1-6} o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo, entonces R^b puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}.

En varias realizaciones, R^{1a} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1a} puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo o alcoxi.

En varias realizaciones, R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} puede estar

no sustituido o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo o alcoxi.

En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos proporcionan un ciclo, el ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo, oxo, alcoxi o heteroalquilo.

En varias realizaciones, R^{1c} es -H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}. En varias realizaciones, R^{1c} puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo, alcoxi o heteroalquilo.

En varias realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{3-10}, cicloalquinilo C_{8-10}, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^2 puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquileno-OH, alquileno-O-alquilo o heteroalquilo.

En varias realizaciones, R^3 es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^3 puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquileno-alcoxi, heteroalquilo, o dos sustituyentes R^3 juntos forman un carbociclilo o un heterociclilo.

En varias realizaciones, R^4 es -H, alquilo C_{1-3} o $-N(R^a)_2$. En varias realizaciones, R^a, cuando está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^a, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, R^a puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} o dos sustituyentes R^a juntos forman un carbociclilo C_{3-6} o un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo.

En varias realizaciones, R^5 es -H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^5 puede ser 1, 2, 3 o 4 sustituyentes no sustituidos o sustituidos, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo o alcoxi.

En varias realizaciones, cuando R^2 es ciclopropilo no sustituido, fenilo no sustituido o cicloalquenilo no sustituido o sustituido, entonces uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no es -H.

Varias realizaciones se refieren a una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de Fórmula (A) (que puede definirse adicionalmente como un compuesto o sal de Fórmula (I)) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Varias realizaciones se refieren a un compuesto o sal de Fórmula (A) (por ejemplo, que incluye un compuesto o sal de Fórmula (I)) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (A) para su uso como un medicamento.

Varias realizaciones se refieren a un compuesto o sal de Fórmula (A) (que puede definirse adicionalmente como un compuesto o sal de Fórmula (I)) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (A) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por 15-PGDH.

Varias realizaciones se refieren a una Fórmula (A) (por ejemplo, que incluye un compuesto o sal de Fórmula (I)) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (A) para su uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Varias realizaciones se refieren a un compuesto o sal de Fórmula (A) (que puede definirse adicionalmente como un compuesto o sal de Fórmula (I)) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (A) para su uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

Varias realizaciones se refieren a un compuesto o sal de Fórmula (A) (que puede definirse adicionalmente como un compuesto o sal de Fórmula (I)) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (A) para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Varias realizaciones se refieren a un compuesto o sal de Fórmula (A) (que puede definirse adicionalmente como un compuesto o sal de Fórmula (I)) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (A) para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección fibrótica.

Varias realizaciones se refieren a un método para tratar una enfermedad mediada por 15-PGDH en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto terapéuticamente una cantidad eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (A) (que puede definirse adicionalmente como un compuesto o sal de Fórmula (I)) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (A).

Varias realizaciones se refieren a un método para tratar trastornos intestinales, gastrointestinales o intestinales en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto terapéuticamente una cantidad eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (A) (que puede definirse adicionalmente como un compuesto o sal de Fórmula (I)) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (A).

Otros aspectos y ventajas serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada. La descripción que sigue incluye casos, realizaciones y ejemplos específicos, en el entendimiento de que la divulgación es ilustrativa y no pretende limitar las realizaciones de la presente divulgación a los casos, realizaciones y ejemplos específicos descritos en el presente documento. Por el contrario, se pretende que la referencia a realizaciones de la presente divulgación abarque alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan estar incluidos dentro del espíritu y el alcance de las realizaciones de la presente divulgación como se define en las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las Figuras 1A-1D proporcionan datos de longitud del colon para ratones que tienen colitis inducida por sulfato sódico de dextrano (DSS) y tratados con uno de los cuatro compuestos diferentes de Fórmula (A). La Figura 1A muestra los datos para ratones tratados con el Compuesto B15S frente a ratones tratados solo con vehículo o ratones sin tratamiento previo. La Figura 1B muestra los datos para ratones tratados con el Compuesto B15R frente a ratones tratados solo con vehículo o ratones sin tratamiento previo. La Figura 1C muestra los datos para ratones tratados con el Compuesto B30R frente a ratones tratados solo con vehículo o ratones sin tratamiento previo. La Figura 1D muestra los datos para ratones tratados con el Compuesto B41R frente a ratones tratados solo con vehículo o ratones sin tratamiento previo.

Las Figuras 2A-2D proporcionan datos histopatológicos para ratones que tienen colitis inducida por DSS y tratados con el Compuesto B15R frente a ratones que reciben solo vehículo o ratones sin tratamiento previo. La Figura 2A proporciona la suma de las puntuaciones de histopatología. La Figura 2B proporciona puntuaciones de inflamación. La Figura 2C proporciona puntuaciones de erosión. La Figura 2D proporciona puntuaciones de pérdida de glándulas.

Las Figuras 3A-3D proporcionan datos histopatológicos para ratones que tienen colitis inducida por DSS y tratados con el Compuesto B30R frente a ratones que reciben solo vehículo o ratones sin tratamiento previo. La Figura 3A proporciona la suma de las puntuaciones de histopatología. La Figura 3B proporciona puntuaciones de inflamación. La Figura 3C proporciona puntuaciones de erosión. La Figura 3D proporciona puntuaciones de pérdida de glándulas.

Las Figuras 4A-4D proporcionan datos histopatológicos para ratones que tienen colitis inducida por DSS y tratados con el Compuesto B41R frente a ratones que reciben solo vehículo o ratones sin tratamiento previo. La Figura 4A proporciona la suma de las puntuaciones de histopatología. La Figura 4B proporciona puntuaciones de inflamación. La Figura 4C

proporciona puntuaciones de erosión. La Figura 4D proporciona puntuaciones de pérdida de glándulas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Varias realizaciones proporcionan compuestos y composiciones, métodos de uso de los mismos y métodos de fabricación de los mismos. En varias realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento son útiles para inhibir SCD y/o 15-PGDH y/o para tratar enfermedades, trastornos y afecciones de SCD y/o 15-PGDH. En varias realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento tienen una estructura de Fórmula (A). En varias realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento tienen una estructura de Fórmula (I). En varias realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento tienen una estructura central de benzotiofenilo o de tieno-heterociclilo 5,6-condensado (por ejemplo, tieno-piridinilo). En varias realizaciones, el compuesto comprende un resto de alcohol o éter ubicado en un carbono alfa en la posición 2 de un núcleo de benzotiofenilo o un núcleo de tieno-heterociclilo (por ejemplo, tieno-piridinilo) 5,6-condensado. En varias realizaciones, el compuesto comprende un alcohol ubicado en un carbono alfa en la posición 2 de un núcleo de benzotiofenilo o núcleo de tieno-heterociclilo (por ejemplo, tieno-piridinilo) 5,6-condensado. En otra parte en el presente documento, estos compuestos se pueden denominar alcoholes benzotiofenílicos o alcoholes tieno-heterociclílicos 5,6-condensados (por ejemplo, alcoholes tieno-piridinílicos) para mayor brevedad. Estos compuestos y cualquier otro compuesto divulgado en el presente documento se pueden denominar generalmente inhibidores de 15-PGDH.

La siguiente descripción proporciona contexto y ejemplos, pero no se debe interpretar que limita el alcance de las invenciones cubiertas por las reivindicaciones que siguen en esta memoria descriptiva o en cualquier otra solicitud que reivindique la prioridad de esta memoria descriptiva. Ningún componente individual o colección de componentes es esencial o indispensable. Los títulos de las secciones usados en el presente documento solo tienen fines organizativos y no deben interpretarse como una limitación de la materia descrita. Las características divulgadas bajo un título (como una composición o combinación) se pueden combinar con las características divulgadas bajo un título diferente (un método de tratamiento).

DEFINICIONES

A menos que se defina de modo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende frecuentemente un experto en la técnica a la cual pertenece esta divulgación. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan por referencia en su totalidad. En el

evento de que exista una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, prevalecerán las que se encuentren en esta sección a menos que se indique de otro modo.

Como se usa en el presente documento, "C_{a-b}" (o una redacción similar, tal como, C_a a C_b) en la que "a" y "b" son números enteros se refiere a la cantidad de átomos de carbono en un grupo alquilo, alquileno, alquenilo, alquenileno, alquinilo, alquinileno, haloalquilo, alcoxi, tioalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo u otro grupo. Es decir, el alquilo, alquenilo, alquinilo, anillo del cicloalquilo, anillo del cicloalquenilo, anillo del cicloalquinilo, anillo del arilo o el anillo del heteroarilo pueden contener de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo "alquilo C_{1-4}" (o alquilo C_1 a C_4) se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4), es decir, CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$- y $(CH_3)_3C$-. Un grupo "alquilo C_{1-6}" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 carbonos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6). Si no se designan "a" y "b" con respecto a un grupo, se prevén los intervalos descritos en estas definiciones. Como se apreciará en vista de la divulgación anterior, cuando se describe un intervalo (para grupos alquilo u otros grupos descritos en el presente documento), también se prevé y describe cada miembro individual dentro de ese intervalo descrito. Por lo tanto, cuando se divulga un "alquilo C_{1-6}", se proporcionan todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 carbonos y cualquier grupo alquilo que contenga 1 carbono, 2 carbonos, 3 carbonos, 4 carbonos, 5 carbonos o 6 carbonos, o combinaciones de los anteriores (por ejemplo, 1, 2, 3 o 5 carbonos; 2, 3, 4 o 6 carbonos; etc.). Del mismo modo, cuando se divulga un "alquilo C_{1-3}", se proporcionan todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 3 carbonos y cualquier grupo alquilo que contenga 1 carbono, 2 carbonos o 3 carbonos, o combinaciones de los anteriores (por ejemplo, 1 o 3; 1 o 2; 2 o 3; etc.).

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada totalmente saturada (es decir, que no contiene dobles ni triples enlaces). Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero no se limitan a, isopropilo, sec-butilo, t-butilo y similares. Los ejemplos de grupos alquilo Cadena lineal incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y similares. El grupo alquilo puede tener de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo "alquilo" también podría ser un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un alquilo C_{1-5} incluye alquilos C_5, alquilos C_4, alquilos C_3, alquilos C_2 y alquilo C_1 (es decir, metilo). Un alquilo C_{1-6} incluye todos los restos descritos anteriormente para los alquilos C_{1-5} pero también incluye alquilos C_6. Un alquilo C_{1-10} incluye todos los restos descritos anteriormente para los alquilos C_{1-5} y los alquilos C_{1-6} , pero también incluye alquilos C_7, C_8, C_9 y C_{10}. De manera similar, un alquilo C_{1-12} incluye todos los restos anteriores, pero también incluye alquilos C_{11} y C_{12}. A modo de ejemplo solamente, "alquilo C_{1-4}" indica que hay

de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o t-butilo. Los ejemplos no limitantes de alquilo C_{1-12} incluyen, pero no se limitan a, metilo ("Me" o $-CH_3$), etilo, n-propilo, i-propilo, sec-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo.

El término "alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificado completamente saturado y que tiene de uno a doce átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquileno incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno y octileno. Un alquileno C_{1-12} incluye alquilenos C_{12}, alquilenos C_{11}, alquilenos C_{10}, alquilenos C_9, alquilenos C_8, alquilenos C_7, alquilenos C_6, alquilenos C_5, alquilenos C_4, alquilenos C_3 y alquilenos C_2, y alquileno C_1 (es decir, metileno). Un grupo alquileno puede ser un alquileno inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un alquileno inferior incluye alquilenos C_6, alquilenos C_5, alquilenos C_4, alquilenos C_3 y alquilenos C_2, y alquileno C_1. También se debe entender que ciertas convenciones de nomenclatura de di-radicales pueden incluir convenciones de nomenclatura de mono-radicales o di-radicales, dependiendo del contexto. Por ejemplo, cuando una posición de un sustituyente dentro de una molécula requiere dos puntos de unión al resto de la molécula, se entiende que el sustituyente es un di-radical. Por ejemplo, un sustituyente identificado como alquilo pero que requiere dos puntos de unión incluye di-radicales alquileno tales como $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, y similares.

El término "alquenilo" o "grupo alquenilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado, que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Un grupo alquenilo que comprende hasta 12 átomos de carbono es un alquenilo C_{2-12}, un alquenilo que comprende hasta 10 átomos de carbono es un alquenilo C_{2-10}, un grupo alquenilo que comprende hasta 6 átomos de carbono es un alquenilo C_{2-6} y un alquenilo que comprende hasta 5 átomos de carbono es un alquenilo C_{2-5}. Un alquenilo C_{2-5} incluye alquenilos C_5, alquenilos C_4, alquenilos C_3, y alquenilos C_2. Un alquenilo C_{2-6} incluye todos los restos descritos anteriormente para los alquenilos C_{2-5} pero también incluye alquenilos C_6. Un alquenilo C_{2-10} incluye todos los restos descritos anteriormente para alquenilos C_{2-5} y alquenilos C_{2-6}, pero también incluye alquenilos C_7, C_8, C_9 y C_{10}. Un alquenilo C_{2-12} incluye todos los restos anteriores, pero también incluye alquenilos C_{11} y C_{12}. Los ejemplos no limitantes de alquenilo C_{2-12} incluyen etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 6-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 4-octenilo, 5-octenilo, 6-

octenilo, 7-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 4-nonenilo, 5-nonenilo, 6-nonenilo, 7-nonenilo, 8-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo, 3-decenilo, 4-decenilo, 5-decenilo, 6-decenilo, 7-decenilo, 8-decenilo, 9-decenilo, 1-undecenilo, 2-undecenilo, 3-undecenilo, 4-undecenilo, 5-undecenilo, 6-undecenilo, 7-undecenilo, 8-undecenilo, 9-undecenilo, 10-undecenilo, 1-dodecenilo, 2-dodecenilo, 3-dodecenilo, 4-dodecenilo, 5-dodecenilo, 6-dodecenilo, 7-dodecenilo, 8-dodecenilo, 9-dodecenilo, 10-dodecenilo y 11-dodecenilo.

El término "alquinilo" o "grupo alquinilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado, que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que tiene uno o más triples enlaces de carbono-carbono. Un grupo alquinilo que comprende hasta 12 átomos de carbono es un alquinilo C_{2-12}, un alquinilo que comprende hasta 10 átomos de carbono es un alquinilo C_{2-10}, un grupo alquinilo que comprende hasta 6 átomos de carbono es un alquinilo C_{2-6} y un alquinilo que comprende hasta 5 átomos de carbono es un alquinilo C_{2-5}. Un alquinilo C_{2-5} incluye alquinilos C_5, alquinilos C_4, alquinilos C_3 y alquinilos C_2. Un alquinilo C_{2-6} incluye todos los restos descritos anteriormente para los alquinilos C_{2-5} pero también incluye alquinilos C_6. Un alquinilo C_{2-10} incluye todos los restos descritos anteriormente para alquinilos C_{2-5} y alquinilos C_{2-6}, pero también incluye alquinilos C_7, C_8, C_9 y C_{10}. Un alquinilo C_{2-12} incluye todos los restos anteriores, pero también incluye alquinilos C_{11} y C_{12}. Los ejemplos no limitantes de alquinilo C_{2-12} incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y similares.

El término "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, significa uno cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, por ejemplo, flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) o yodo (-I).

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, que sustituye uno o más o todos los hidrógenos (por ejemplo, -H) con halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CF_2CF_3$ y otros grupos que, a la luz de la experiencia ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, se considerarían equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos anteriores. El haloalquilo puede ser un haloalquilo inferior. El haloalquilo puede estar perhalogenado (por ejemplo, perfluorado).

El término "alcoxi" se refiere a la fórmula -OR en donde R es un grupo alquilo como se define en otra parte en el presente documento. A modo ilustrativo, un "alcoxi C_{1-9}" incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

El término "heteroalquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada (por ejemplo, alquilo) que contiene uno o más heteroátomos, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno (por ejemplo, amino, etc.), oxígeno (por ejemplo, alcoxi, éter,

hidroxilo, etc.) o azufre (por ejemplo, tiol, sulfuro, etc.). El grupo heteroalquilo puede tener de 1 a 12 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "heteroalquilo", en donde no se designa ningún intervalo numérico. El grupo heteroalquilo también puede ser un heteroalquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En varias realizaciones, el heteroalquilo puede tener de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, 1 o 2 heteroátomos o 1 heteroátomo. El grupo heteroalquilo de los compuestos se puede designar como "heteroalquilo C_{1-4}" o designaciones similares. El grupo heteroalquilo puede contener uno o más heteroátomos. A modo de ejemplo solamente, "heteroalquilo C_{1-4}" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de heteroalquilo y adicionalmente uno o más heteroátomos en la estructura principal de la cadena. Como se entenderá a partir de lo anterior, en realizaciones que tienen un heteroátomo, el heteroátomo se puede encontrar en cualquier lugar a lo largo de la porción alquilo del grupo heteroalquilo, incluso en la primera posición (por ejemplo, el heteroátomo del heteroalquilo puede servir como el átomo que une directamente el alquilo al resto de la molécula).

El término "arilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno y al menos un anillo aromático. El grupo arilo puede tener de 6 a 18 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "arilo", en donde no se designa ningún intervalo numérico. En algunas realizaciones, el grupo arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono. El grupo arilo se puede designar como "arilo C_{6-10}", "arilo C_6 o C_{10}" o designaciones similares. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C_{6-14}, un grupo arilo C_{6-10} o un grupo arilo C_6. A efectos de la presente invención, el radical arilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o con puente, en donde al menos un anillo del sistema es aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, aceantrilenilo, acenaftilenilo, acefenantrilenilo, antracenilo, azulenilo, crisenilo, fluorantenilo, fluorenilo, *s*-indaceno-ilo, *s*-indaceno-ilo, indanilo, indenilo, naftalenilo, fenalenilo, fenantrenilo, pleiadenilo, pirenilo y trifenilenilo.

El término "carbociclilo" significa un anillo o sistema de anillo cíclico no aromático que contiene solo átomos de carbono en la estructura principal del sistema de anillo y que comprende de 3 a 20 miembros de anillo (de 3 a 20 miembros de anillo de átomos de carbono; C_{3-20}). Cuando el carbociclilo es un sistema de anillo, se pueden unir dos o más anillos de forma condensada, con puente o espiroconectada. Los carbociclilos incluyen cicloalquilos, cicloalquenilos y cicloalquinilos. El grupo carbociclilo puede ser un carbociclilo de tamaño medio que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. El grupo carbociclilo puede tener de 3 a 6 átomos de carbono. El grupo carbociclilo se puede designar como "carbociclilo C_{3-6}" o designaciones

similares. Los ejemplos de anillos carbociclilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,3-dihidroindeno, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantilo y espiro[4.4]nonanilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático monocíclico o policíclico totalmente saturado compuesto únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillo condensados, con puente o espiro, que tiene de 3 a 20 átomos de carbono de anillo (por ejemplo, que tiene de 3 a 10 átomos de anillo, de 3 a 8 átomos de anillo, etc.), y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Ningún anillo en un anillo o sistema de anillo de cicloalquilo es aromático. Los radicales cicloalquilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales cicloalquilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares.

El término "cicloalquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico formado únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que puede incluir sistemas de anillo condensados, con puente o espiro, que tiene de 3 a 20 miembros de anillo de carbono (por ejemplo, que tiene de 3 a 10 átomos de anillo, de 4 a 10 átomos de anillo, etc.) y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Ningún anillo en un anillo o sistema de anillo de cicloalquenilo es aromático. Un ejemplo es ciclohexenilo. Los grupos cicloalquenilo pueden contener de 4 a 10 átomos de anillo o anillos. Los radicales cicloalquenilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares. Los radicales cicloalquenilo policíclicos incluyen, por ejemplo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo y similares.

El término "cicloalquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono, que pueden incluir sistemas de anillo condensados, con puente o espiro, que tienen de 8 a 20 miembros de anillo de carbono (por ejemplo, que tienen de 8 a 10 átomos de anillo, etc.) y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Ningún anillo en un anillo o sistema de anillo de cicloalquinilo es aromático. Los radicales cicloalquinilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, cicloheptinilo, ciclooctinilo y similares.

El término "heterociclilo" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, hasta 20 miembros en donde los átomos de carbono junto con de 1 a 5 heteroátomos (cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno (por ejemplo, N, NH, N-R, etc.), oxígeno o azufre (por ejemplo, S, S(O), $S(O)_2$)) constituyen dicho sistema de anillo. Los anillos heterociclilo o heterocíclicos incluyen sistemas de anillo no heteroarilo (por ejemplo, aquellos ciclos que comprenden

heteroátomos como miembros de anillo que no se encuentran dentro de la definición de un "heteroarilo"). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados, con puente y espiro; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, azetidinilo, aziridinilo, 1,3-dioxin-ilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-oxatiolanilo , 1,3-ditiolilo, 1,3-ditiolanilo, 1,4-oxatianilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, maleimidilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxetanilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, succinimidilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, y similares. El punto de unión del heterociclilo, el anillo heterocíclico o el heterociclo al resto de la molécula mediante un enlace simple es a través de un átomo miembro de anillo, que puede ser carbono o nitrógeno. Sin embargo, un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de tal manera que no tenga lugar un sistema de electrones pi completamente deslocalizado en ningún anillo del sistema de anillo. El grupo heterociclilo puede ser un heterociclilo de tamaño medio que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. El grupo heterociclilo también puede ser un heterociclilo que tiene de 3 a 6 anillos. El grupo heterociclilo se puede designar como "heterociclilo de 3-6 miembros" o designaciones similares (por ejemplo, un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo o un heterociclilo de 3 a 6 miembros).

El término "heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de 5 a 20 miembros con 1 a 19 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos (cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno (por ejemplo, N, NH, N-R, etc.), oxígeno o azufre) como los miembros de anillo. El radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o con puente, en donde al menos un anillo es aromático. Los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El grupo heteroarilo puede contener de 5 a 14 miembros de anillo (átomos en el o los anillos), de 5 a 10 miembros de anillo (átomos en el o los anillos), de 5 a 9 miembros de anillo (átomos en el o los anillos), de 5 a 7 miembros de anillo (átomos en el o los anillos), de 5 a 6 miembros de anillo (átomos en el o los anillos). El grupo heteroarilo puede ser un heteroarilo de tamaño medio que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. El grupo heteroarilo

también podría ser un heteroarilo inferior que tiene de 5 a 6 átomos de carbono. El grupo heteroarilo también podría ser un heteroarilo inferior que tiene de 6 a 9 átomos de carbono. El grupo heteroarilo también podría tener 6 miembros de anillo. El grupo heteroarilo también podría tener 9 miembros de anillo. En diversas realizaciones, un heteroarilo contiene de 1 a 6 heteroátomos, de 1 a 5 heteroátomos, de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos o 1 heteroátomo. Por ejemplo, en diversas realizaciones, un heteroarilo contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 3 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de nitrógeno, 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de azufre u oxígeno, 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre u oxígeno, 1 átomo de azufre u oxígeno, etc. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolopiridinilo, piridinonilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, triazolopiridinilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (*es decir,* tienilo).

El término "hidroxi" (o "hidroxilo") se refiere a un grupo -OH.

El término "ciano" se refiere a un grupo "-CN".

El término "oxo" se refiere al sustituyente =O.

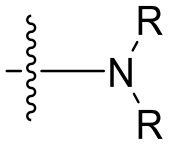
El término "amino" se refiere a un grupo NH_2.

El término "alquil-amino" se refiere a un grupo "-NR_AH" en el que R_A es alquilo.

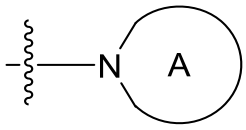
El término "di-alquil-amino" se refiere a un grupo "-NR_AR_B" en el que R_A y R_B son cada uno independientemente alquilo. R_A y R_B se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos para proporcionar un heteroarilo o heterociclilo.

Como se usa en el presente documento, cualquier grupo(s) "R" tal como, sin limitación, R^1, R^2, R^3, etc., representan sustituyentes que se pueden unir al átomo indicado. Un grupo R puede estar no sustituido o sustituido. Si dos grupos "R" se describen como "tomados juntos" (o un lenguaje similar), los grupos R y los átomos a los que están unidos pueden formar un ciclo (por ejemplo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo). Cuando se dice que dos grupos R forman un anillo (por ejemplo, un anillo carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo) "junto con

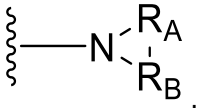
el átomo al que están unidos", se entiende que la unidad colectiva del átomo y los dos grupos R son el anillo mencionado. El anillo no está limitado por la definición de cada grupo R cuando se toma individualmente. Por ejemplo, cuando está presente la siguiente subestructura:



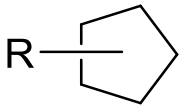
y cada caso de R se define como independientemente hidrógeno o alquilo, o cada caso de R junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, se entiende que cada caso de R puede ser independientemente hidrógeno o alquilo, o alternativamente, la subestructura tiene estructura:



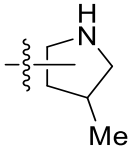
en donde el anillo A es un anillo heterociclilo que contiene el nitrógeno representado. Como ilustración adicional, de modo no limitante, si se indica que R_A y R_B de un grupo $NR_A R_B$ se "toman juntos", significa que están unidos covalentemente entre sí para formar un anillo:



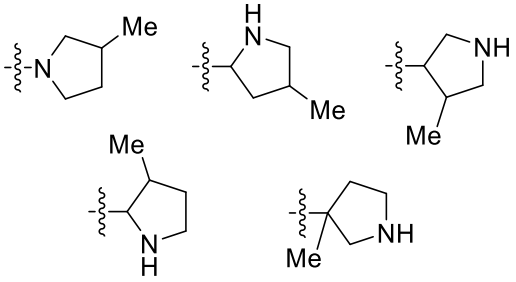
Se puede mostrar una estructura cíclica usando la siguiente estructura (o una estructura similar con un anillo diferente, heteroátomos, enlaces insaturados, etc.):



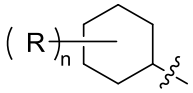
Cuando se representa una estructura cíclica usando este tipo de ilustración, lo que se quiere decir es que el grupo R se puede unir a cualquier posición del anillo sustituyendo un -H del anillo con -R. Por ejemplo, para el siguiente anillo:



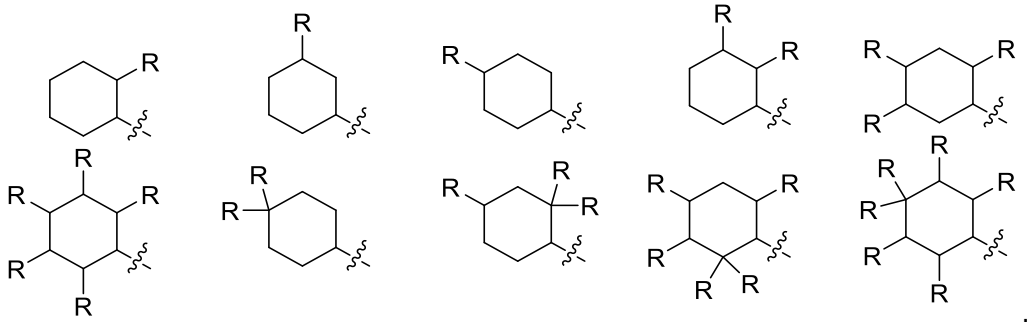
se entiende que incluye cualquiera de las siguientes estructuras:



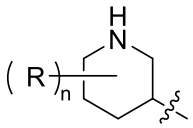
en donde "≋" indica un enlace a una parte restante de la estructura. Del mismo modo, para la siguiente estructura:



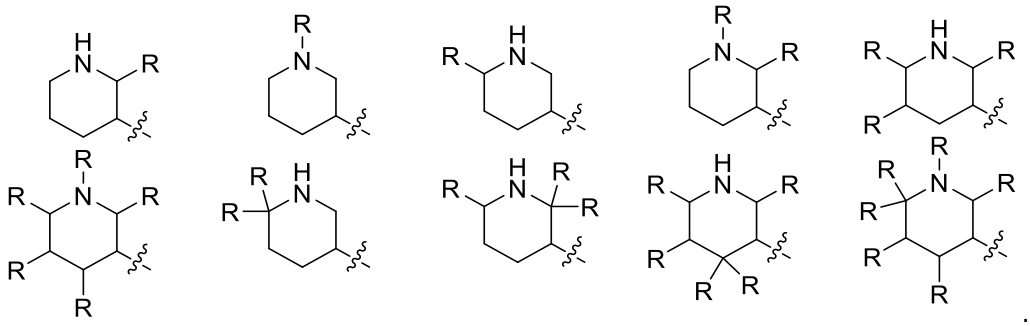
en donde "≋" indica un enlace a una parte restante de la estructura y n es 1 a 6, se prevé cualquiera de las siguientes estructuras u otras variaciones (como apreciaría fácilmente un experto en la técnica):



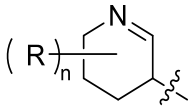
Adicionalmente, cuando un átomo de nitrógeno está presente en el ciclo, un átomo de hidrógeno se puede retirar del nitrógeno para proporcionar una sustitución. Por lo tanto, para la siguiente estructura:



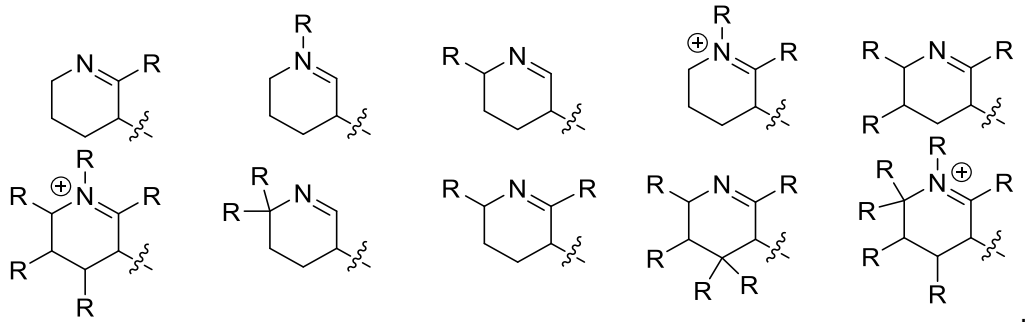
en donde "≋" indica un enlace a una parte restante de la estructura y n es 1 a 6, se prevé cualquiera de las siguientes estructuras u otras variaciones (como apreciaría fácilmente un experto en la técnica):



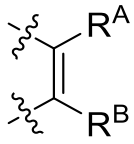
Cuando se especifique, un átomo de nitrógeno en el ciclo puede proporcionar un catión. Por lo tanto, para la siguiente estructura:



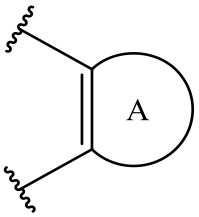
en donde "~" indica un enlace a una parte restante de la estructura y n es 1 a 6, se prevé cualquiera de las siguientes estructuras u otras variaciones (como apreciaría fácilmente un experto en la técnica):



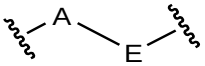
Cuando se dice que dos grupos R "adyacentes" forman un anillo "junto con los átomos a los que están unidos", se entiende que la unidad colectiva de los átomos, los enlaces intermedios y los dos grupos R son el anillo mencionado. Por ejemplo, cuando está presente la siguiente subestructura:



y R^A y R^B son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R^1 y R^2 junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo o carbociclilo, se entiende que R^1 y R^2 se pueden seleccionar de hidrógeno o alquilo, o alternativamente, la subestructura tiene estructura:



en donde A es un anillo arilo o un carbociclilo que contiene el doble enlace representado.

Siempre que un sustituyente se represente como un di-radical (es decir, tiene dos puntos de unión al resto de la molécula), se debe entender que el sustituyente se puede unir en cualquier configuración direccional a menos que se indique lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente representado como -AE- o 

incluye el sustituyente que está orientado de modo que la "A" se une en el punto de unión más a la izquierda de la molécula, así como el caso en el que "A" se une en el punto de unión más a la derecha de la molécula.

Como se señala en la definición de alquileno, también se debe entender que ciertas convenciones de nomenclatura de radicales pueden incluir un mono-radical o un di-radical, dependiendo del contexto. Por ejemplo, cuando un sustituyente (por ejemplo, en una estructura de género) requiere dos puntos de unión al resto de la molécula, se entiende que el sustituyente es un di-radical. Por ejemplo, un sustituyente identificado como alquilo que requiere dos puntos de unión incluye di-radicales tales como $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, y similares. Otros ejemplos en los que un sustituyente puede requerir dos puntos de unión incluyen alcoxi, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, etc.

Como se usa en el presente documento, un radical indica especies con un único electrón no apareado de modo que la especie que contiene el radical se puede unir covalentemente a otra especie. Por lo tanto, en este contexto, un radical no es necesariamente un radical libre. Más bien, un radical indica una porción específica de una molécula más grande.

Cuando se indica que un grupo particular (por ejemplo, un grupo R) está sustituido, se entiende que tales sustituciones tienen lugar en donde la valencia lo permite. Por lo tanto, si el grupo es R y R es -H o alquilo con R se indica como no sustituido o sustituido, entonces se entenderá que el átomo "-H" no está sustituido porque la valencia no permite que lo esté. Por otro lado, en donde R es alquilo, puede estar no sustituido o sustituido.

"Solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un solvente y un compuesto descrito en el presente documento, un metabolito o una sal de este. Se entiende por solvato las formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos están formados por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las

que el agua retiene su estado molecular como H_2O, pudiendo dicha combinación formar uno o más hidratos. Los ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc. Se debe entender que el alcance de la presente divulgación abarca todos los solvatos de los compuestos divulgados en el presente documento y los estereoisómeros, tautómeros y formas marcadas isotópicamente de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Salvo en la medida en que algún medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Además, se pueden incluir varios adyuvantes tales como los que se usan comúnmente en la técnica.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de un compuesto, que no son biológicamente o de otro modo indeseables para su uso en un producto farmacéutico. En muchos casos, los compuestos en el presente documento pueden formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden preparar usando y/o formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido alcanforsulfónico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido carbónico y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden preparar usando y/o formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Las bases orgánicas a partir

de las cuales se pueden derivar las sales también incluyen, por ejemplo, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, *N,N*'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, piperazina, tris-(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, dibencilamina, fenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos y similares. Otras sales son conocidas en la técnica, como se describe en la Publicación Internacional n.º WO87/05297 (incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad). Adicionalmente, las sales de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir o bien en forma hidratada o bien no hidratada (la forma anhidra) o como solvatos con otras moléculas de disolvente.

Como se usa en el presente documento, los compuestos "intermedios" incluyen estructuras producidas a partir de los procedimientos de síntesis descritos, ya sea aisladas o generadas in situ y no aisladas, antes de obtener el compuesto deseado finalmente. Estos productos intermedios se incluyen en el ámbito de la presente divulgación. en otra parte en el presente documento se exponen realizaciones a modo de ejemplo de tales compuestos intermedios.

Los compuestos de la presente divulgación pueden contener, por ejemplo, dobles enlaces, uno o más átomos de carbono asimétricos, y enlaces con una rotación impedida, y por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos (E/Z)), enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Por consiguiente, se debe entender que el alcance de la presente divulgación abarca todos los estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura (por ejemplo, (*R*), (*S*), (*R*)(*R*), (*S*)(*S*), etc.), diastereoméricamente pura y atropisoméricamente pura) y mezclas estereoisoméricas (por ejemplo, tanto (*R*) como (*S*), etc., diastereómeros y atropisómeros, o mezcla de cualquiera de los anteriores) de cualquier estructura química descrita en el presente documento (en su totalidad o en parte), a menos que la estereoquímica se identifique específicamente.

El término "mamífero" se usa en su sentido biológico habitual. Por lo tanto, incluye específicamente, pero no se limita a, primates, incluyendo simios (chimpancés, simios, monos) y humanos, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos, conejos, perros, gatos, ratas y ratones, pero también incluye muchas otras especies.

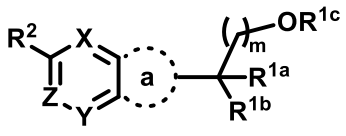
A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, y así sucesivamente, usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se han de entender como si estuvieran modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los

parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de la desviación típica que se encuentre en sus respectivas mediciones de ensayo.

Cuando se hace referencia a valores numéricos, los términos "o intervalos que incluyen y/o abarcan los valores mencionados anteriormente" (y variaciones de los mismos) pretenden incluir cualquier intervalo que incluya o abarque los valores mencionados anteriormente. Por ejemplo, cuando la temperatura de una reacción se expresa como "20 °C, 30 °C, 40 °C, 50 °C, o intervalos que incluyen y/o abarcan los valores mencionados anteriormente", esto incluye la temperatura particular proporcionada (por ejemplo, 20 °C, 30 °C, 40 °C, o 50 °C) o intervalos de temperatura que se extienden entre 20 °C a 50 °C, 20 °C a 40 °C, 20 °C a 30 °C, 30 °C a 50 °C, 30 °C a 40 °C, o 40 °C a 50 °C.

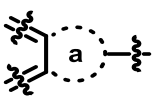
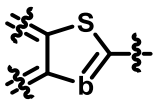
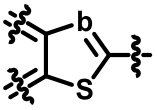
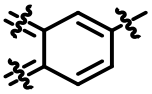
COMPUESTOS

En el presente documento se proporciona como Realización 1 un compuesto de Fórmula (A):



(A)

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

en donde  es  (i),  (ii) o  (iii);

m es 0 o 1;

X es N o CH;

Y es N o C-R^3;

Z es N o C-R^5;

b es N o C-R^4;

R^{1a} es -H, deuterio, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

en donde, cuando R^{1a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}, entonces R^{1a} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -N(R^b)$_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo;

en donde, cuando R^{1b} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo, entonces R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de

los cuales es independientemente halógeno, -OH, -N(R^b)$_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}; en donde cada uno del alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con de 1 a 6 grupos -F;

o, alternativamente, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo;

en donde el ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, -N(R^b)$_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, -CN, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo; en donde cada uno del alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con de 1 a 9 grupos halógeno o alcoxi C_{1-3};

R^{1c} es -H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6};

en donde, cuando R^{1c} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}, entonces R^{1c} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -N(R^b)$_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-6};

R^2 es cicloalquilo C_{3-20}, cicloalquenilo C_{3-20}, arilo C_{6-18}, heteroarilo que tiene de 5 a 20 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 3 a 20 miembros de anillo;

en donde R^2 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, -N(R^b)$_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH, alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6};

R^3 es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo;

en donde, cuando R^3 es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo, entonces R^3 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, -N(R^b)$_2$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-6} o dos sustituyentes R^3 juntos forman un carbociclilo C_{3-6} o un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo;

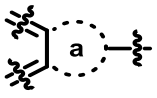
R^4 es -H, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, -CN, halógeno o -N(R^a)$_2$ donde cada caso de R^a, cuando está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-6} o -C(O) alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^a juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo;

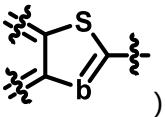
en donde R^a puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3};

R^5 es -H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6};

en donde, cuando R^5 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6}, entonces R^5 puede ser uno o más sustituyentes no sustituidos o sustituidos, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

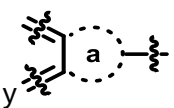
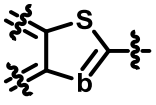
donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo; y

en donde, cuando R^b es alquilo C_{1-6} o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo, entonces R^b puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} no son ambos metilo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} no son ambos $-CF_3$. En varias realizaciones, R^{1a} no es metilo en donde R^{1b} es CF_3. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} no proporcionan juntos oxetanilo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} no proporcionan juntos piperadinilo. En varias realizaciones, R^3 no es morfolinilo no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^2 no es fenilo no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^2 no es heteroarilo no sustituido o sustituido que tiene 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, la estructura de Fórmula (A) se representa además por la estructura de Fórmula (I) (por ejemplo, en donde Z es C-R^5, Y es C-R^3, m es 1 y 

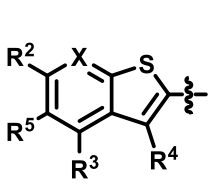
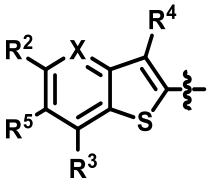
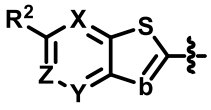
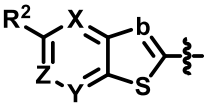
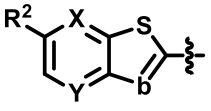
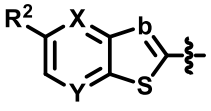
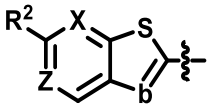
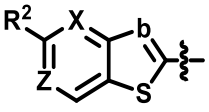
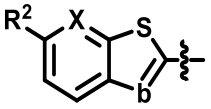
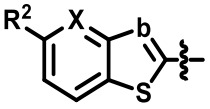
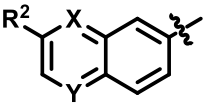
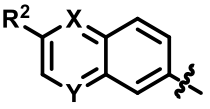
es 

). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} no son ambos H. En varias realizaciones, R^{1a} es -H, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1a} es -H o alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1a} es -H o haloalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1a} es -H. En varias realizaciones, R^{1b} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1b} es cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es haloalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1b} es cicloalquilo C_{3-10}. En varias realizaciones, R^{1b} es heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, cuando R^{1b} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo, entonces R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}; en donde cada uno del alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 6 grupos halógeno (por ejemplo, -F). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo o heterociclilo C_{3-10}

que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-6}. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{4-6}. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene de 4 a 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, R^{1c} es -H. En varias realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^2 es heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^2 es heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-2}-amino (por ejemplo, -NH(alquilo C_{1-2})), di-alquil C_{1-2}-amino (por ejemplo, -N(alquilo $C_{1-2})_2$), arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^3 es cicloalquilo C_{3-6}, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^3 es cicloalquilo C_{3-6}, di-alquil C_{1-4}-amino, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^3 es cicloalquilo C_{3-6}, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10} o heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^3 es cicloalquilo C_{3-6}. En varias realizaciones, R^3 es $-N(Me)_2$. En varias realizaciones, R^3 es heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^4 es -H, alquilo C_{1-3}, halógeno o $-N(R^a)_2$. En varias realizaciones, R^4 alquilo -H o C_{1-3}. En varias realizaciones, R^4 es -H o $-N(R^a)_2$. En varias realizaciones, R^4 es $N(R^a)_2$, R^4 puede estar acilado (por ejemplo, -NHAc). En varias realizaciones, R^4 puede ser CN. En varias realizaciones, R^5 es -H, alquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^5 es -H, alquilo C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, R^5 es -H. En varias realizaciones, R^5 es alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^5 es heteroalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, en donde R^5 es un grupo que no sea -H, R^3 es -H. En varias realizaciones, en donde R^3 es un grupo que no sea -H, R^5 es -H. En varias realizaciones, cada uno de R^3 y R^5 es -H. En varias realizaciones, un haloalquilo como se proporciona en una variable de la realización 1 (o cualquiera de las otras realizaciones proporcionadas en el presente documento) puede estar perhalogenado, en donde cada -H de la cadena de haloalquilo se ha intercambiado por un halógeno. En varias realizaciones, un haloalquilo como se proporciona en una variable de la Realización 1 (o cualquiera de las otras realizaciones

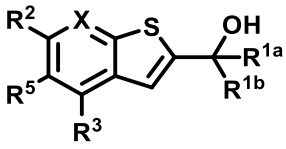
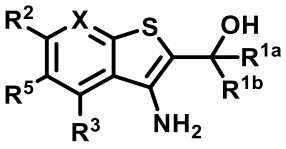
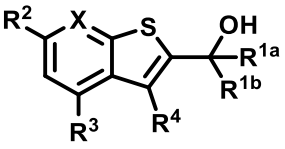
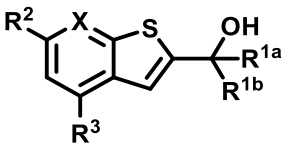
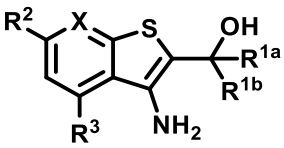
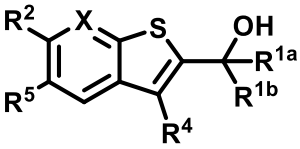
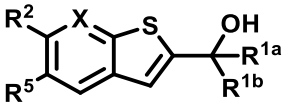
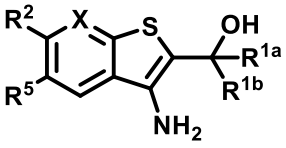
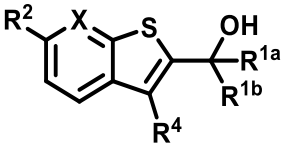
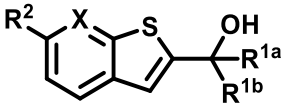
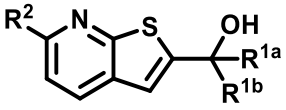
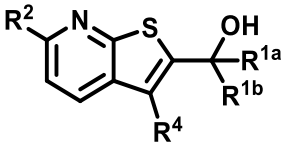
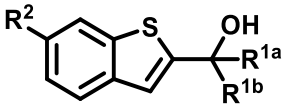
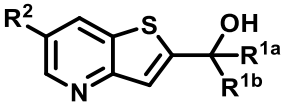
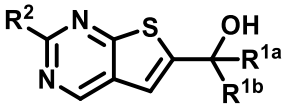
proporcionadas en el presente documento) no está perhalogenado y tienen lugar uno o más casos C-H (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más). En varias realizaciones, los casos de C-H que tienen lugar dentro del haloalquilo pueden tener lugar en el mismo carbono (por ejemplo, proporcionando CH_2 o CH_3). En varias realizaciones, el haloalquilo incluye al menos uno y opcionalmente más casos de un halógeno (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, más casos o perhalo). En varias realizaciones, cada halógeno del haloalquilo es independientemente -F, -Cl, -Br o -I. En varias realizaciones, cada halógeno del haloalquilo es -F o -Cl. En varias realizaciones, cada halógeno del haloalquilo es -F. En varias realizaciones, un heteroalquilo como se proporciona en una variable de la Realización 1 (o cualquiera de las otras realizaciones proporcionadas en el presente documento) incluye un heteroátomo (o uno o más heteroátomos) dentro de la estructura principal de alquilo. En varias realizaciones, cada heteroátomo del heteroalquilo es independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre (por ejemplo, S, SO o SO_2). En varias realizaciones, cada heteroátomo del heteroalquilo es independientemente nitrógeno u oxígeno. En varias realizaciones, cada heteroátomo del heteroalquilo es nitrógeno. En varias realizaciones, cada heteroátomo del heteroalquilo es oxígeno. En varias realizaciones, el heteroalquilo puede tener de 1 a 4 heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4), de 1 a 3 heteroátomos (por ejemplo, 1, 2 o 3), 1 o 2 heteroátomos o 1 heteroátomo. En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Por ejemplo, la estructura de Fórmula (A) se representa además por la estructura de Fórmula (I), en donde Z es C-R^5, Y es C-R^3, m es 1 y  es  . En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} pueden ser ambos -H. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} no son ambos -H.

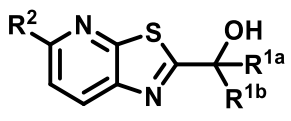
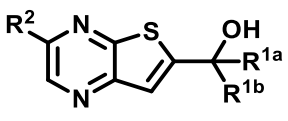
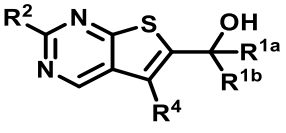
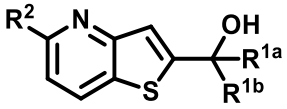
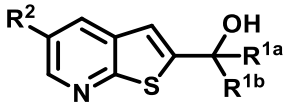
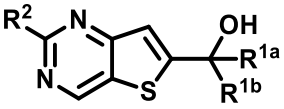
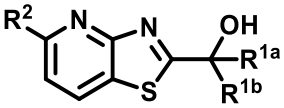
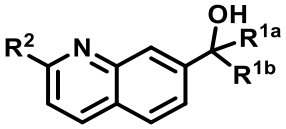
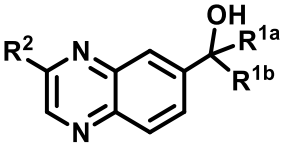
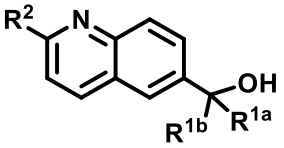
Un compuesto de Fórmula (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede representarse además con una estructura de una cualquiera de las siguientes fórmulas:


(I),

(II),

(III),

(IV),

(V),

(VI),

(VII),

(VIII),

(IX),

(X),

(XI) o

(XII),

en donde las variables de cada fórmula son como se proporciona en la Fórmula (A) o como se divulga en cualquier otro lugar en el presente documento.

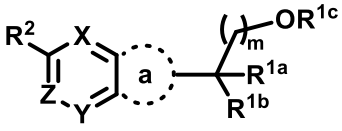
Un compuesto de Fórmula (A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede representarse adicionalmente mediante una estructura de una cualquiera de las siguientes fórmulas:


(IAi),

(IAii),

(IBi),

(IBii),

(IBiii),

(ICi),

(ICii),

(ICiii),

(IDi),

(IDii),

(I-1),

(I-2),

(I-3),

(III-1),

(III-2),

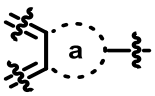
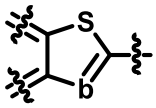
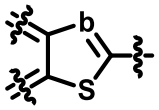
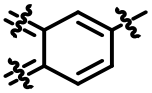

(III-3),

(III-4),

(III-5),

(IV-1),

(IV-2),

(VI-3),

(IV-4),

(XI-1),

(XI-2) o

(XII-1),

en donde las variables de cada fórmula son como se proporciona en la Fórmula (A) o como se divulga en cualquier otro lugar de la presente (por ejemplo, para cualquier otra fórmula proporcionada en el presente documento).

En el presente documento se proporciona como Realización 2 un compuesto de Fórmula (A):


(A)

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

en donde  es  (i),  (ii) o  (iii);

m es 0 o 1;

X es N o CH;

Y es N o C-R^3;

Z es N o C-R^5;

b es N o C-R^4;

R^{1a} es -H, deuterio, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

en donde, cuando R^{1a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}, entonces R^{1a} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -N(R^b)$_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo y de 1 a 3 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o -$S(O)_x$-, donde x es 0, 1 o 2;

en donde, cuando R^{1b} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo, entonces R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}; en donde cada uno del alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 6 grupos F;

o, alternativamente, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo y de 1 a 3 miembros de anillo de heteroátomos, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o -$S(O)_x$-, en donde x es 0, 1 o 2;

en donde el ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, -$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, -CN, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo y de 1 a 3 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o -$S(O)_w$-, en donde w es 0, 1 o 2; en donde cada uno del alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 9 grupos halógeno o alcoxi C_{1-3};

R^{1c} es -H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6};

en donde, cuando R^{1c} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}, entonces R^{1c} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

R^2 es cicloalquilo C_{3-20}, cicloalquenilo C_{3-20}, arilo C_{6-18}, heteroarilo que tiene de 5 a 20 miembros de anillo y de 1 a 5 heteroátomos, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o -$S(O)_y$-, donde y es de 0 a 2, o heterociclilo que tiene de 3 a 20 miembros de anillo y de 1 a 5 heteroátomos, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o -$S(O)_y$-, donde y es de 0 a 2;

en donde R^2 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, -$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6};

R^3 es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo y de 1 a 5 heteroátomos, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o -$S(O)_z$-,

donde z es de 0 a 2, o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo y de 1 a 5 heteroátomos, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o -$S(O)_z$-, en donde z es de 0 a 2;

en donde, cuando R^3 es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo, entonces R^3 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, -$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3};

R^4 es -H, alquilo C_{1-3}, halógeno o -$N(R^a)_2$ donde cada caso de R^a, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^a juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo y de 1 a 2 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno u oxígeno;

en donde R^a puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3};

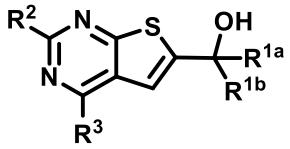
R^5 es -H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} o haloalquilo C_{1-6};

en donde, cuando R^5 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} o haloalquilo C_{1-6}, entonces R^5 puede ser uno o más sustituyentes no sustituidos o sustituidos, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

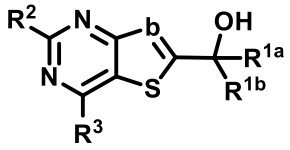
donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo y de 1 a 2 heteroátomos, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno u oxígeno; y

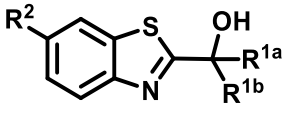
en donde, cuando R^b es alquilo C_{1-6} o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo, entonces R^b puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}.

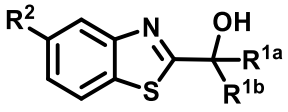
En el presente documento se proporciona como Realización 3 el compuesto o sal de la Realización 1 o 2, en donde, cuando el compuesto de Fórmula (A) se representa por

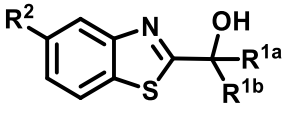


, en donde b es C-H o N, R^2 es piridinilo no sustituido o sustituido, pirimidinilo no sustituido o sustituido, pirrolopiridinilo no sustituido o sustituido, indazolilo no sustituido o sustituido, imidazopiridinilo no sustituido o sustituido, o quinolinilo no sustituido o sustituido, y 1) R^{1a} y R^{1b} son ambos metilo o 2) R^{1a} y R^{1b} juntos proporcionan oxetanilo, entonces R^3 no es morfolinilo.

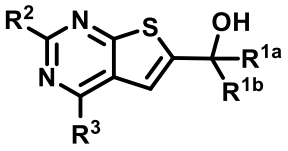
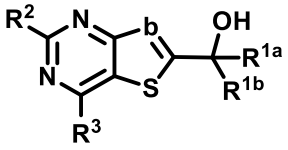
En el presente documento se proporciona como Realización 4 el compuesto o sal de la Realización 1 a 3, en donde, cuando el compuesto de Fórmula (A) se representa por  , en donde b es C-H o N, R^2 es fenilo no sustituido o sustituido, piperadinilo no sustituido o sustituido, tiazolilo no sustituido o sustituido, piridinilo no sustituido o sustituido, pirimidinilo no sustituido o sustituido, 2, 3, 4, 5-tetrahidropiridinilo no sustituido o sustituido, indolilo no sustituido o sustituido, imidazopiridinilo no sustituido o sustituido, indazolilo no sustituido o sustituido, pirrolopiridinilo no sustituido o sustituido, pirrolopiridazinilo no sustituido o sustituido, quinolinilo no sustituido o sustituido, isoquinolinilo no sustituido o sustituido, o quinolinilo no sustituido o sustituido, y cada uno de R^{1a} y R^{1b} es independientemente metilo, entonces R^3 no es morfolinilo no sustituido o sustituido.

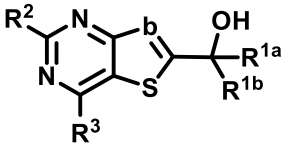
En el presente documento se proporciona como Realización 5 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 4, en donde, cuando el compuesto de Fórmula (A) se representa por  y R^{1a} y R^{1b} son ambos metilo, entonces R^2 no es fenilo no sustituido o sustituido, naftalenilo no sustituido, piridinilo no sustituido, benzotienilo no sustituido o fenantrenilo no sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 6 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, en donde, cuando el compuesto de Fórmula (A) se representa por  y R^{1a} y R^{1b} son ambos metilo, R^{1a} y R^{1b} son ambos $-CF_3$, R^{1a} es metilo y R^{1b} es CF_3, o R^{1a} y R^{1b} juntos proporcionan piperdinilo no sustituido o sustituido, entonces R^2 no es fenilo no sustituido o sustituido, piridinilo no sustituido o sustituido, 2, 3, 4, 5-tetrahidropiridinilo no sustituido o sustituido, pirimidinilo no sustituido o sustituido, naftalenilo no sustituido o sustituido, o benzotienilo no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 7 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 6, en donde, cuando el compuesto de Fórmula (A) se representa por  y R^{1a} y R^{1b} son ambos metilo o R^{1a} y R^{1b} juntos proporcionan un piperadinilo no sustituido o sustituido, entonces R^2 no es piperadinilo no

sustituido o sustituido, pirimidinilo no sustituido o sustituido, o 2, 3, 4, 5-tetrahidropiridinilo no sustituido o sustituido.

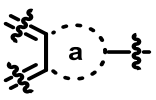
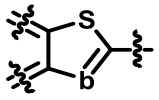
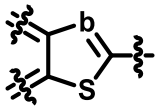
En el presente documento se proporciona como Realización 8 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 7, en donde, cuando el compuesto de Fórmula (A) se representa por  o  , entonces R^3 no es morfolinilo.

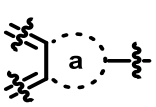
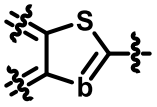
En el presente documento se proporciona como Realización 9, el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 8, en donde, cuando el compuesto de Fórmula (A) está representado por  , en donde b es C-H o N, R^2 es pirimidinilo no sustituido o sustituido, 2, 3, 4, 5-tetrahidropiridinilo no sustituido o sustituido, y 1) cada uno de R^{1a} y R^{1b} es independientemente metilo no sustituido o sustituido, 2) cada uno de R^{1a} y R^{1b} es independientemente etilo no sustituido o sustituido, 3) R^{1a} y R^{1b} juntos proporcionan piperidinilo no sustituido o sustituido, 4) R^{1a} y R^{1b} juntos proporcionan oxetanilo, o 5) R^{1a} y R^{1b} juntos proporcionan tiopiranilo no sustituido o sustituido, entonces R^3 no es morfolinilo no sustituido o sustituido.

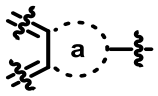
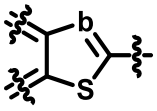
En el presente documento se proporciona como Realización 10 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realización 1 a 9, en donde R^3 no es morfolinilo no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 11 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 10, en donde R^{1a} no es -H.

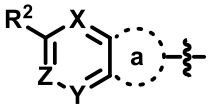
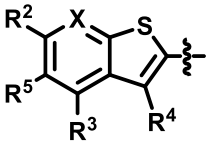
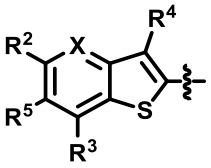
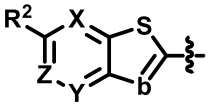
En el presente documento se proporciona como Realización 12 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 11, en donde R^{1b} no es -H.

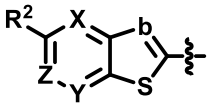
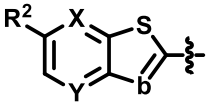
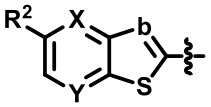
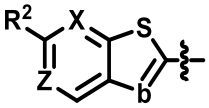
En el presente documento se proporciona como Realización 13 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 12, en donde  es  (i) o  (ii).

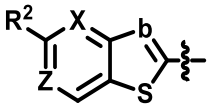
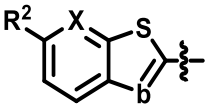
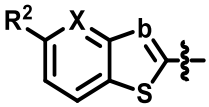
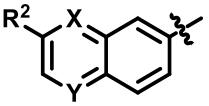
En el presente documento se proporciona como Realización 14 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 12, en donde  es  (i).

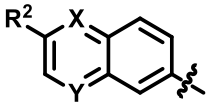
En el presente documento se proporciona como Realización 15 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 12, en donde  es  (ii).

En el presente documento se proporciona como Realización 16 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 12, en donde

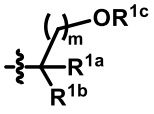
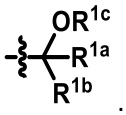
 es  (I),  (II),  (III),

 (IV),  (V),  (VI),  (VII),

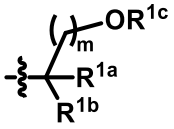
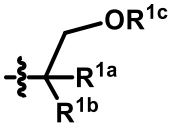
 (VIII),  (IX),  (X),  (XI) o

 (XII).

En el presente documento se proporciona como Realización 17 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 16, en donde

 es  . Por ejemplo, en varias realizaciones, m es 0.

En el presente documento se proporciona como Realización 18 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 16, en donde

 es  . Por ejemplo, en varias realizaciones, m es 1.

En el presente documento se proporciona como Realización 19 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 18, en donde X es N.

En el presente documento se proporciona como Realización 20 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 18, en donde X es CH.

En el presente documento se proporciona como Realización 21 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20, en donde Y es N.

En el presente documento se proporciona como Realización 22 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20, en donde Y es C-R^3.

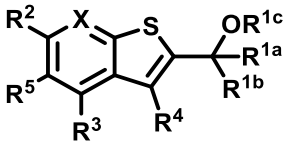
En el presente documento se proporciona como Realización 23 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 22, en donde Z es N.

En el presente documento se proporciona como Realización 24 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 22, en donde Z es C-R^5.

En el presente documento se proporciona como Realización 25 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24, en donde b es N.

En el presente documento se proporciona como Realización 26 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24, en donde b es C-R^4.

En el presente documento se proporciona como Realización 27 un compuesto de Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

donde

X es N o CH;

R^{1a} es -H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

en donde, cuando R^{1a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}, entonces R^{1a} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -N(R^b)$_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo;

en donde, cuando R^{1b} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo, entonces R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -N(R^b)$_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}; en donde cada uno del alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con de 1 a 6 grupos -F;

o, alternativamente, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo;

en donde el ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, -N(R^b)$_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-6}; en donde cada uno del alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con de 1 a 9 grupos halógeno o alcoxi C_{1-3};

R^{1c} es -H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6};

en donde, cuando R^{1c} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}, R^{1c} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-6};

R^2 es cicloalquilo C_{3-20}, cicloalquenilo C_{3-20}, arilo C_{6-18}, heteroarilo que tiene de 5 a 20 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 3 a 20 miembros de anillo;

en donde R^2 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH, alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6};

R^3 es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo;

en donde, cuando R^3 es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo, entonces R^3 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-6} o dos sustituyentes R^3 juntos forman un carbociclilo C_{3-6} o un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo;

R^4 es -H o $-N(R^a)_2$ donde cada caso de R^a, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^a juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo;

en donde R^a puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3};

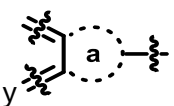
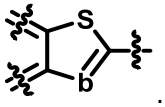
R^5 es -H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6};

en donde, cuando R^5 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6}, entonces R^5 puede ser uno o más sustituyentes no sustituidos o sustituidos, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

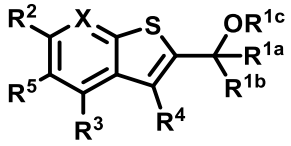
donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo; y

en donde, cuando R^b es alquilo C_{1-6} o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo, entonces R^b puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, R^{1a} es -H, alquilo C_{1-3} o

haloalquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1a} es -H o alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1a} es -H o haloalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1a} es -H. En varias realizaciones, R^{1b} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1b} es cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es haloalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^{1b} es cicloalquilo C_{3-10}. En varias realizaciones, R^{1b} es heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo o heterociclilo C_{3-10} que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-6}. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{4-6}. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene de 4 a 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, R^{1c} es -H. En varias realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^2 es heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^2 es heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-2}-amino (por ejemplo, -NH(alquilo C_{1-2})), di-alquil C_{1-2}-amino (por ejemplo, -N(alquilo $C_{1-2})_2$), arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^3 es cicloalquilo C_{3-6}, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^3 es cicloalquilo C_{3-6}, di-alquil C_{1-4}-amino, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^3 es cicloalquilo C_{3-6}, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10} o heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^3 es cicloalquilo C_{3-6}. En varias realizaciones, R^3 es $-N(Me)_2$. En varias realizaciones, R^3 es heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^4 es -H o $-N(R^a)_2$. En varias realizaciones, R^4 es $N(R^a)_{22}$, R^4 puede estar acilado (por ejemplo, -NHAc). En varias realizaciones, R^4 puede ser CN. En varias realizaciones, R^5 es -H, alquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^5

es -H, alquilo C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, R^5 es -H. En varias realizaciones, R^5 es alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, R^5 es heteroalquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, en donde R^5 es un grupo que no sea -H, R^3 es -H. En varias realizaciones, en donde R^3 es un grupo que no sea -H, R^5 es -H. En varias realizaciones, cada uno de R^3 y R^5 es -H. En varias realizaciones, un haloalquilo como se proporciona en una variable de la realización 27 (o cualquiera de las otras realizaciones proporcionadas en el presente documento) puede estar perhalogenado, en donde cada -H de la cadena de haloalquilo se ha intercambiado por un halógeno. En varias realizaciones, un haloalquilo como se proporciona en una variable de la Realización 27 (o cualquiera de las otras realizaciones proporcionadas en el presente documento) no está perhalogenado y tienen lugar uno o más casos C-H (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más). En varias realizaciones, los casos de C-H que tienen lugar dentro del haloalquilo pueden tener lugar en el mismo carbono (por ejemplo, proporcionando CH_2 o CH_3). En varias realizaciones, el haloalquilo incluye al menos uno y opcionalmente más casos de un halógeno (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, más casos o perhalo). En varias realizaciones, cada halógeno del haloalquilo es independientemente -F, -Cl, -Br o -I. En varias realizaciones, cada halógeno del haloalquilo es -F o -Cl. En varias realizaciones, cada halógeno del haloalquilo es -F. En varias realizaciones, un heteroalquilo como se proporciona en una variable de la Realización 27 (o cualquiera de las otras realizaciones proporcionadas en el presente documento) incluye un heteroátomo (o uno o más heteroátomos) dentro de la estructura principal de alquilo. En varias realizaciones, cada heteroátomo del heteroalquilo es independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre (por ejemplo, S, SO o SO_2). En varias realizaciones, cada heteroátomo del heteroalquilo es independientemente nitrógeno u oxígeno. En varias realizaciones, cada heteroátomo del heteroalquilo es nitrógeno. En varias realizaciones, cada heteroátomo del heteroalquilo es oxígeno. En varias realizaciones, el heteroalquilo puede tener de 1 a 4 heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4), de 1 a 3 heteroátomos (por ejemplo, 1, 2 o 3), 1 o 2 heteroátomos o 1 heteroátomo. En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Por ejemplo, la estructura de Fórmula (A) se representa además por la estructura de Fórmula (I), en donde Z es C-R^5, Y es C-R^3, m es 1 y  es  . En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} pueden ser ambos -H. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} no son ambos -H.

En el presente documento se proporciona como Realización 28 un compuesto de Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

donde

X es N o CH;

R^{1a} es -H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

en donde, cuando R^{1a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}, entonces R^{1a} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo y de 1 a 3 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o $-S(O)_x-$, donde x es 0, 1 o 2;

en donde, cuando R^{1b} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo, entonces R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}; en donde cada uno del alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 6 grupos -F;

o, alternativamente, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo y de 1 a 3 miembros de anillo de heteroátomos, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o $-S(O)_x-$, en donde x es 0, 1 o 2;

en donde el ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}; en donde cada uno del alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 9 grupos halógeno o alcoxi C_{1-3};

R^{1c} es -H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6};

en donde, cuando R^{1c} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}, R^{1c} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

R^2 es cicloalquilo C_{3-20}, cicloalquenilo C_{3-20}, arilo C_{6-18}, heteroarilo que tiene de 5 a 20 miembros de anillo y de 1 a 5 heteroátomos, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o $-S(O)_y-$, donde y es de 0 a 2, o heterociclilo que tiene de 3 a 20 miembros

de anillo y de 1 a 5 heteroátomos, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o -$S(O)_y$-, donde y es de 0 a 2;

en donde R^2 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, -$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o -alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6};

R^3 es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo y de 1 a 5 heteroátomos, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o -$S(O)_z$-, donde z es de 0 a 2, o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo y de 1 a 5 heteroátomos, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o -$S(O)_z$-, en donde z es de 0 a 2;

en donde, cuando R^3 es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo, o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo, entonces R^3 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, -$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-6}, o dos sustituyentes R^3 juntos forman un carbociclilo C_{3-6} o un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo y de 1 a 2 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno u oxígeno;

R^4 es -H o -$N(R^a)_2$ donde cada caso de R^a, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^a juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo y de 1 a 2 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno u oxígeno;

en donde R^a puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3};

R^5 es -H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} o haloalquilo C_{1-6};

en donde, cuando R^5 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} o haloalquilo C_{1-6}, entonces R^5 puede ser uno o más sustituyentes no sustituidos o sustituidos, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno u oxígeno; y

en donde, cuando R^b es alquilo C_{1-6} o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo, entonces R^b puede estar no

sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}.

En el presente documento se proporciona como Realización 29 el compuesto o sal de la Realización 27 o 28, en donde el compuesto de Fórmula (I) no es 6-fenil-4-(trifluorometil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-metanol, 6-ciclopropilbenzo[*b*]tiofeno-2-metanol, 6-fenilbenzo[*b*]tiofeno-2-metanol o 6-[3-[(dimetilamino)metil]biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzo[*b*]tiofeno-2-metanol. Por ejemplo, en varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) no es 6-fenil-4-(trifluorometil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-metanol. En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) no es 6-ciclopropilbenzo[*b*]tiofeno-2-metanol. En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) no es 6-fenilbenzo[*b*]tiofeno-2-metanol. En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) no es 6-[3-[(dimetilamino)metil]biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzo[*b*]tiofeno-2-metanol.

En el presente documento se proporciona como Realización 30 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 27 a 29, en donde R^2 no es fenilo no sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 31 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 27 a 30, en donde, cuando R^2 es ciclopropilo no sustituido, fenilo no sustituido o cicloalquenilo no sustituido o sustituido, entonces uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no es -H.

En el presente documento se proporciona como Realización 32 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 27 a 31, en donde X es N.

En el presente documento se proporciona como Realización 33 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 27 a 31, en donde X es CH .

En el presente documento se proporciona como Realización 34 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33, en donde R^{1a} es -H, deuterio, alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido, o haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1a} es -H, alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido o haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es -H o haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido o haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es -H, deuterio o haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es deuterio, alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido o haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es -H, deuterio o alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es -H o deuterio. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_{1-2} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es metilo. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_2 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_3 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_{1-2} no

sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_1 no sustituido o sustituido (por ejemplo, $-CF_3$). En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_2 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_3 no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 35 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_{1-2} no sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_{2-3} no sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_1 no sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_2 no sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_3 no sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_{1-2} sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_{2-3} sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_1 sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_2 sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es alquilo C_3 sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 36 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33, en donde R^{1a} es haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_{1-2} no sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_{2-3} no sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_1 no sustituido (por ejemplo, $-CF_3$). En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_2 no sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_3 no sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_{1-2} sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_{2-3} sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_1 sustituido (por ejemplo, $-CF_3$). En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_2 sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} es haloalquilo C_3 sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 37 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 36, en donde R^{1a} está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1a} está sustituido con 1 a 4 sustituyentes. En varias realizaciones, R^{1a} está sustituido con 1 a 3 sustituyentes. En varias realizaciones, R^{1a} está sustituido con 1 a 2 sustituyentes. En varias realizaciones, R^{1a} está sustituido con 2 a 4 sustituyentes. En varias realizaciones, R^{1a} está sustituido con 3 a 4 sustituyentes. En varias realizaciones, R^{1a} está sustituido con 2 a 3 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 38 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 27 a 37, en donde R^{1a} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 39 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 38, en donde R^{1a} está sustituido con 1 o 2 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 40 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 39, en donde R^{1a} está sustituido con 1 sustituyente.

En el presente documento se proporciona como Realización 41 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 40, en donde, cuando R^{1a} está sustituido, cada sustituyente R^{1a} es independientemente -F, -OH o alcoxi C_{1-3}. Por ejemplo, en varias realizaciones, cada sustituyente R^{1a} es independientemente -F u -OH. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1a} es independientemente -OH o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1a} es independientemente -F o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, R^{1a} está sustituido con -F, -OH, alcoxi C_1, alcoxi C_2 y/o alcoxi C_3. En varias realizaciones, R^{1a} cada sustituyente R^{1a} es independientemente alcoxi C_1, alcoxi C_2 o alcoxi C_3. En varias realizaciones, R^{1a} está sustituido con alcoxi C_1. En varias realizaciones, R^{1a} está sustituido con alcoxi C_2. En varias realizaciones, R^{1a} está sustituido con alcoxi C_3. En varias realizaciones, R^{1a} está sustituido con -F. En varias realizaciones, R^{1a} está sustituido con -OH.

En el presente documento se proporciona como Realización 42 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 36, en donde R^{1a} está no sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 43 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33, en donde R^{1a} es -H, metilo o $-CF_3$. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1a} es -H o metilo. En varias realizaciones, R^{1a} es -H o $-CF_3$. En varias realizaciones, R^{1a} es metilo o $-CF_3$. En varias realizaciones, R^{1a} es -H. En varias realizaciones, R^{1a} es metilo. En varias realizaciones, R^{1a} es $-CF_3$.

En el presente documento se proporciona como Realización 44 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33, en donde, cuando R^{1a} es -H.

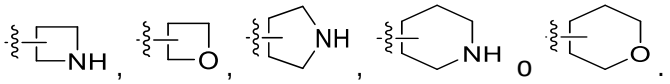
En el presente documento se proporciona como Realización 45 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33, en donde, cuando R^{1a} es $-CH_3$.

En el presente documento se proporciona como Realización 46 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33, en donde, cuando R^{1a} es $-CF_3$.

En el presente documento se proporciona como Realización 47 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 46, en donde R^{1b} es -H, alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido, haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido, o heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 3 a 6 miembros de anillo. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1b} es alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido, haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido, o heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 3 a 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido, o heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 3 a 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido, o heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 3 a 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es alquilo C_{1-3} no sustituido

o sustituido, haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido, o cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido o cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido o haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es cicloalquilo o heterociclilo C_{3-6} no sustituido o sustituido que tiene de 3 a 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 3 a 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido o cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, en donde R^{1b} es alquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es alquilo C_{1-2} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, en donde R^{1b} es alquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es alquilo C_{2-3} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, en donde R^{1b} es alquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es alquilo C_1 no sustituido o sustituido (por ejemplo, metilo). En varias realizaciones, en donde R^{1b} es alquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es alquilo C_2 no sustituido o sustituido (por ejemplo, etilo). En varias realizaciones, en donde R^{1b} es alquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es alquilo C_3 no sustituido o sustituido (por ejemplo, isopropilo o propilo). En varias realizaciones, en donde R^{1b} es haloalquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es haloalquilo C_{1-2} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, en donde R^{1b} es haloalquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es haloalquilo C_{2-3} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, en donde R^{1b} es haloalquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es haloalquilo C_1 no sustituido o sustituido (por ejemplo, $-CF_3$, etc.). En varias realizaciones, en donde R^{1b} es haloalquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es haloalquilo C_2 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, en donde R^{1b} es haloalquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es haloalquilo C_3 no sustituido o sustituido (por ejemplo, $-CH_2CH_2CF_3$, etc.). En varias realizaciones, en donde R^{1b} es cicloalquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es cicloalquilo C_{4-6} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, en donde R^{1b} es cicloalquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es cicloalquilo C_{3-5} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, en donde R^{1b} es cicloalquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es cicloalquilo C_3 no sustituido o sustituido (por ejemplo, ciclopropilo). En varias realizaciones, en donde R^{1b} es cicloalquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es cicloalquilo C_4 no sustituido o sustituido (por ejemplo, ciclobutilo). En varias realizaciones, en donde R^{1b} es cicloalquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es cicloalquilo C_5 no sustituido o sustituido (por ejemplo, ciclopentilo). En varias realizaciones, en donde R^{1b} es cicloalquilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es cicloalquilo C_6 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, en donde R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 4 a 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, en donde R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 3 a 5 miembros de anillo. En varias realizaciones, en donde R^{1b} es heterociclilo no

sustituido o sustituido, R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 3 miembros de anillo. En varias realizaciones, en donde R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 4 miembros de anillo, por ejemplo, oxetanilo). En varias realizaciones, en donde R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 5 miembros de anillo. En varias realizaciones, en donde R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido, R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es tetrahidropiranilo. En varias realizaciones, R^{1b} es tetrahidrofuranilo. En varias realizaciones, R^{1b} es piperidinilo. En varias realizaciones, R^{1b} es pirrolidinilo. En varias realizaciones, R^{1b} es azetidinilo. En varias realizaciones, R^{1b} es:



En el presente documento se proporciona como Realización 48 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 47, en donde R^{1b} es un sistema de anillo espiro de cicloalquilo no sustituido o sustituido o un sistema de anillo espiro de heterociclilo no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1b} es un sistema de anillo espiro de cicloalquilo no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es un sistema de anillo espiro de heterociclilo no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es espiro[3.3]heptanilo no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es espiro[3.4]octanilo no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es espiro[3.5]nonanilo no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es oxaespiro[3.3]heptanilo no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 49 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 47, en donde R^{1b} es un sistema de anillo de cicloalquilo con puente no sustituido o sustituido o un sistema de anillo de heterociclilo con puente no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1b} es un sistema de anillo de cicloalquilo con puente no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es un sistema de anillo heterociclilo con puente no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 50 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 49, en donde R^{1b} es un sistema de anillo bicíclico.

En el presente documento se proporciona como Realización 51 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 50, en donde R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o $-S(O)_x-$, en donde x es 0, 1 o 2. Por ejemplo, en varias realizaciones, el heterociclilo R^{1b} incluye 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o $-S(O)_x-$, en donde x es 0, 1 o 2. En

varias realizaciones, el heterociclilo R^{1b} incluye 1 o 3 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, el heterociclilo R^{1b} incluye 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, x es 0. En varias realizaciones, x es 1. En varias realizaciones, x es 2.

En el presente documento se proporciona como Realización 52 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 51, en donde R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno u oxígeno. Por ejemplo, en varias realizaciones, en donde hay múltiples miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los miembros de anillo de heteroátomo puede ser oxígeno o puede haber una combinación de oxígeno y nitrógeno. En varias realizaciones, en donde hay múltiples miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los miembros de anillo de heteroátomo puede ser nitrógeno o puede haber una combinación de oxígeno y nitrógeno. En varias realizaciones, en donde hay un heteroátomo, ese heteroátomo puede ser oxígeno. En varias realizaciones, en donde hay un heteroátomo, ese heteroátomo puede ser nitrógeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 53 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 52, en donde R^{1b} es heterociclilo que tiene 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo.

En el presente documento se proporciona como Realización 54 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 53, en donde R^{1b} es heterociclilo que tiene 1 miembro de anillo de heteroátomo.

En el presente documento se proporciona como Realización 55 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 54, en donde R^{1b} es heterociclilo y cada miembro de anillo de heteroátomo de R^{1b} es nitrógeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 56 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 54, en donde R^{1b} es heterociclilo y cada miembro de anillo de heteroátomo de R^{1b} es oxígeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 57 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 56, en donde R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 3 a 6 miembros de anillo. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 3 a 5 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 3 a 4 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 4 a 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 4 a 5 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 5 a 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es heterociclilo no

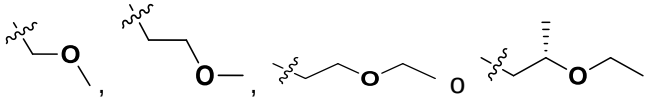
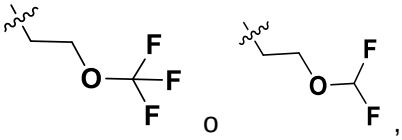
sustituido o sustituido que tiene 3 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 4 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 5 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1b} es un heterociclilo no sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es un heterociclilo sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 58 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 47, en donde R^{1b} es alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1b} es alquilo C_{1-2} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es alquilo C_{2-3} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es alquilo C_1 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es alquilo C_2 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es alquilo C_3 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, el alquilo R^{1b} está no sustituido. En varias realizaciones, el alquilo R^{1b} está sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 59 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 47, en donde R^{1b} es haloalquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1b} es haloalquilo C_{1-2} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es haloalquilo C_{2-3} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es haloalquilo C_1 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es haloalquilo C_2 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es haloalquilo C_3 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, el haloalquilo R^{1b} está no sustituido. En varias realizaciones, el haloalquilo R^{1b} está sustituido. En varias realizaciones, el haloalquilo R^{1b} está perhalogenado (por ejemplo, perfluorado). En varias realizaciones, en donde R^{1b} es haloalquilo C_{1-3}, el haloalquilo puede incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de halógeno (por ejemplo, -F).

En el presente documento se proporciona como Realización 60 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 47, en donde R^{1b} es cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1b} es cicloalquilo C_{3-5} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es cicloalquilo C_{3-4} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es cicloalquilo C_{4-6} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es cicloalquilo C_{5-6} no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es cicloalquilo C_3 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es cicloalquilo C_4 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es cicloalquilo C_5 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es cicloalquilo C_6 no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, el cicloalquilo R^{1b} está no sustituido. En varias realizaciones, el haloalquilo R^{1b} es cicloalquilo.

En el presente documento se proporciona como Realización 61 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 46, en donde R^{1b} es -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6}) no

sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1b} es -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_1) no sustituido o sustituido (por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, etc.). En varias realizaciones, R^{1b} es -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_2) no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_3) no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_4) no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_5) no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_6) no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-2}) no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es -(alquileno C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-3}) no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, como se divulga en otra parte en el presente documento, el alquileno R^{1b} es alquileno C_{1-2}. En varias realizaciones, el alquileno R^{1b} es alquileno C_{2-3}. En varias realizaciones, el alquileno R^{1b} es alquileno C_{1-3}. En varias realizaciones, el alquileno R^{1b} es alquileno C_{2-4}. En varias realizaciones, el alquileno R^{1b} es alquileno C_{2-5}. En varias realizaciones, el alquileno R^{1b} es alquileno C_1. En varias realizaciones, el alquileno R^{1b} es alquileno C_2. En varias realizaciones, el alquileno R^{1b} es alquileno C_3. En varias realizaciones, el alquileno R^{1b} es alquileno C_4. En varias realizaciones, el alquileno R^{1b} es alquileno C_5. En varias realizaciones, R^{1b} es -(alquileno C_{1-3})-O-(alquilo C_{1-3}) no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es -(alquileno C_{1-2})-O-(alquilo C_{1-2}) no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es -(alquileno C_{1-3})-O-(alquilo C_{1-2}) no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1b} es -(alquileno C_{1-3})-OMe no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, el alquileno-O-alquilo está no sustituido. En varias realizaciones, el alquileno-O-alquilo está sustituido. En algunas realizaciones, R^{1b} es -CH_2-O-CH_3. En varias realizaciones, R^{1b} puede estar representado por una de las siguientes estructuras:  . En varias realizaciones, en donde R^{1b} es -(alquileno C_{1-3})-O-(alquilo C_{1-3}) y en donde R^{1b} está sustituido con 2 o 3 sustituyentes (por ejemplo, -F), entonces R^{1b} puede ser  , respectivamente.

En el presente documento se proporciona como Realización 62 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 46, en donde R^{1b} es -(alquileno C_{1-3})-O-(alquilo C_{1-3}) no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 63 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 62, en donde R^{1b} está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con 1 a 4 sustituyentes.

En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con 1 a 3 sustituyentes. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con 1 a 2 sustituyentes. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con 2 a 4 sustituyentes. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con 3 a 4 sustituyentes. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con 2 a 3 sustituyentes.

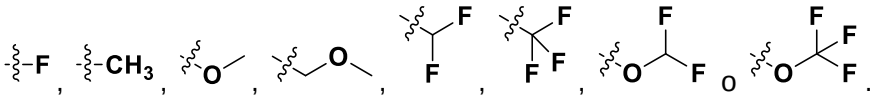
En el presente documento se proporciona como Realización 64 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 62, en donde R^{1b} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 65 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 62, en donde R^{1b} está sustituido con 1 o 2 sustituyentes.

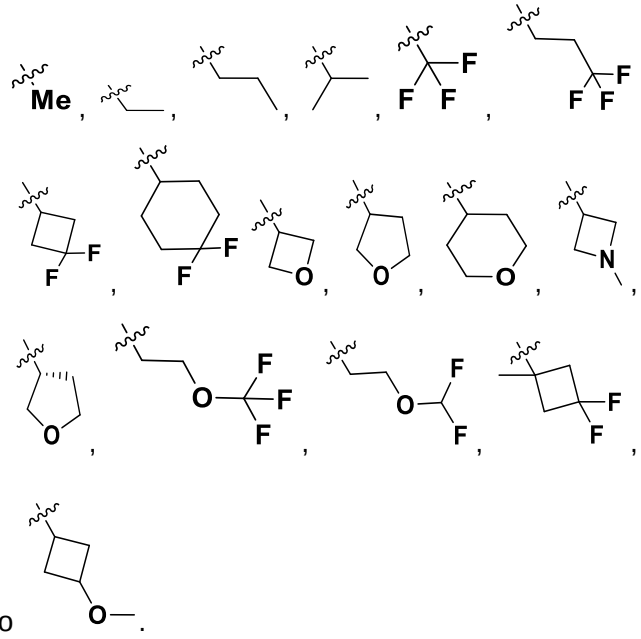
En el presente documento se proporciona como Realización 66 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 62, en donde R^{1b} está sustituido con 1 sustituyente.

En el presente documento se proporciona como Realización 67 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 66, en donde, cuando R^{1b} está sustituido, cada sustituyente R^{1b} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido o alcoxi C_{1-3} no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3} no sustituido o alcoxi C_{1-3} no sustituido. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3} sustituido o alcoxi C_{1-3} sustituido. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente halógeno o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente halógeno o alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente -F, -Cl o -Br. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente -F o -Cl. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con -F. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con alquilo C_{1-2}. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con alquilo C_{2-3}. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con metilo. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con alquilo C_2. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con alquilo C_3. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con alcoxi C_{1-2}. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con alcoxi C_{2-3}. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con alcoxi C_1. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con alcoxi C_2. En varias realizaciones, R^{1b} está sustituido con alcoxi C_3. En varias realizaciones, en donde R^{1b} está sustituido con alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido o alcoxi C_{1-3} no sustituido o sustituido, cada uno de los alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 9 grupos halógeno o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, en donde R^{1b} está sustituido con alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido o alcoxi C_{1-3} no sustituido o sustituido, cada uno de los alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 9 grupos -F o alcoxi C_{1-3}.

En varias realizaciones, en donde R^{1b} está sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes es independientemente:



En varias realizaciones, R^{1b} junto con sus sustituyentes es difluorociclobutilo (por ejemplo, 3,3-difluorociclobutilo) o difluorociclohexilo (por ejemplo, 4,4-difluorociclohexilo). En varias realizaciones, R^{1b} junto con sus sustituyentes es *N*-metilpiperidinilo. En varias realizaciones, R^{1b} junto con sus sustituyentes es *N*-metilpirrolidinilo. En varias realizaciones, R^{1b} junto con sus sustituyentes es *N*-metilazetidinilo. En varias realizaciones, R^{1b} junto con sus sustituyentes, cuando están presentes, es



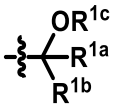
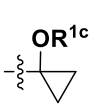
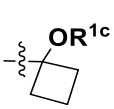
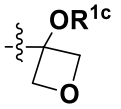
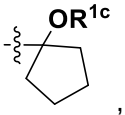
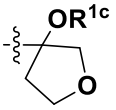
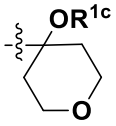
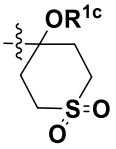
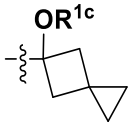
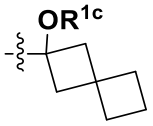
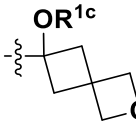
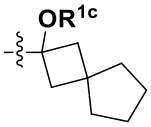
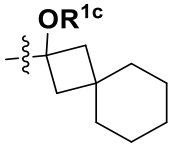
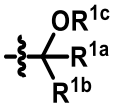
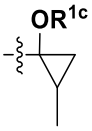
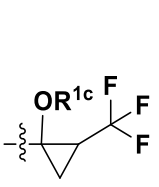
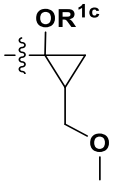
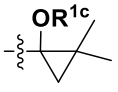
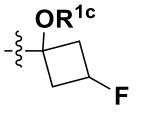
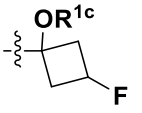
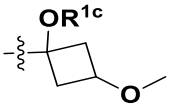
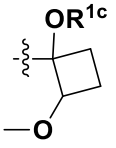
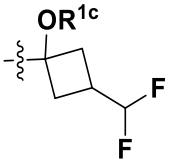
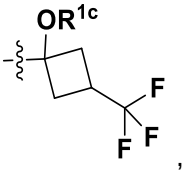
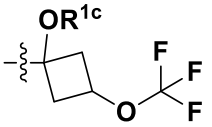
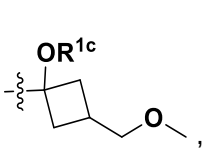
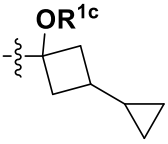
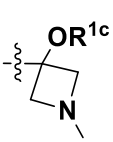
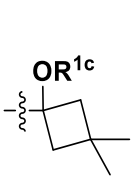
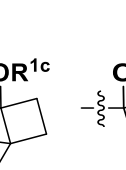
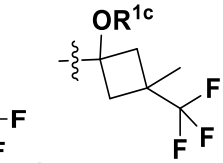
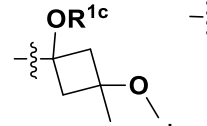
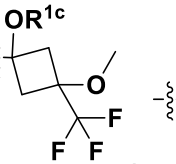
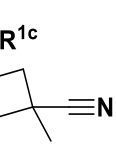
En el presente documento se proporciona como Realización 68 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 67, en donde, cuando R^{1b} está sustituido, cada sustituyente R^{1b} es independientemente -F, -OH, metilo u -OMe. Por ejemplo, en varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente -OH, metilo u -OMe. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente -F, metilo u -OMe. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente -F, -OH u -OMe. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente -F, -OH o metilo. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente -F u -OH. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente -F o metilo. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente -F u -OMe. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente -OH o metilo. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es

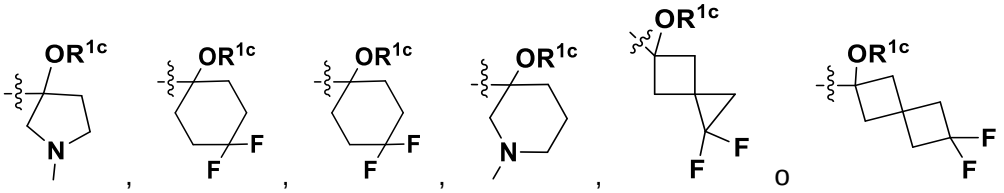
independientemente -OH u -OMe. En varias realizaciones, cada sustituyente R^{1b} es independientemente metilo u -OMe.

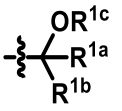
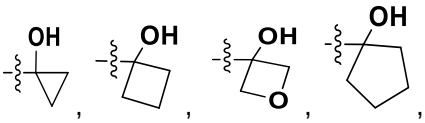
En el presente documento se proporciona como Realización 69 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 62, en donde R^{1b} está no sustituido.

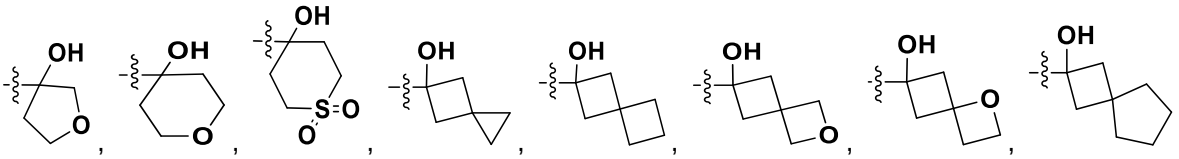
En el presente documento se proporciona como Realización 70 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 46, en donde R^{1b} es -H.

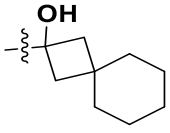
En el presente documento se proporciona como Realización 71 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido o un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{4-6}. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-5}. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{4-6}. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-4}. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{5-6}. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{5-10}. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_3 (por ejemplo, ciclopropilo). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_4 (por ejemplo, ciclobutilo). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_5 (por ejemplo, ciclopentilo, biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, etc.). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_6 (por ejemplo, ciclohexilo, espiro[2.3]hexilo, etc.). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_7 (por ejemplo, cicloheptilo, espiro[3.3]heptilo, etc.). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_8 (por ejemplo, espiro[3.4]octilo, etc.). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_9 (por ejemplo, espiro[3.5]nonilo, etc.). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene de 4 a 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 5 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 4 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene de 4 a 5 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene 3 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene 4 miembros de anillo (por ejemplo, azetidinilo, oxetanilo, etc.). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene 5 miembros de anillo (por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, etc.). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene 6 miembros de anillo (por ejemplo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidro-2*H* -tiopiran-1,1-dióxido, etc.). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene 7 miembros de anillo (por ejemplo, oxaespiro[3.3]heptanilo, etc.). En

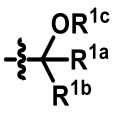
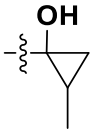
varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-9} no sustituido o sustituido o un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 3 a 9 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-9} no sustituido o sustituido o un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 4 a 8 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-9} no sustituido o sustituido o un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 4 a 7 miembros de anillo. En varias realizaciones, cuando R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo o heterociclilo que está no sustituido, entonces  puede representarse como:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o . En varias realizaciones, cuando R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo o heterociclilo que está sustituido, entonces  puede representarse como:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , ,

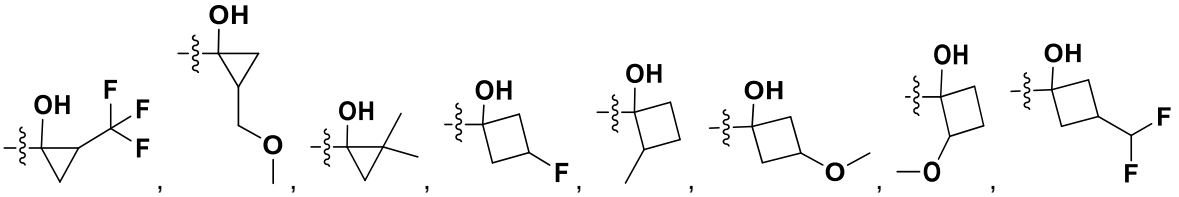


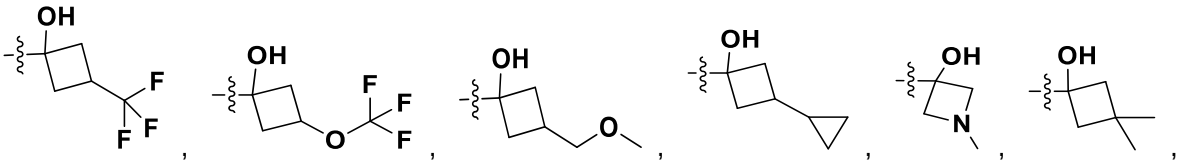
realizaciones, en donde R^{1c} es H y cuando R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo o heterociclilo que está no sustituido,  puede representarse como: 

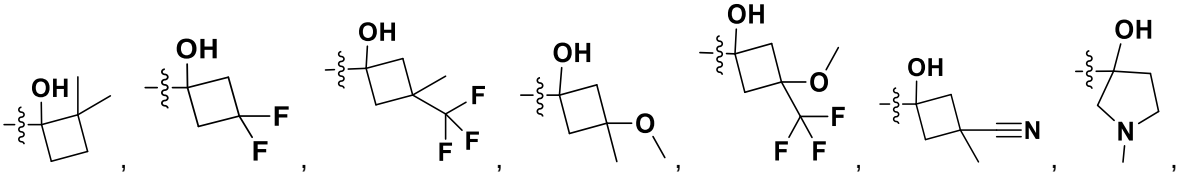


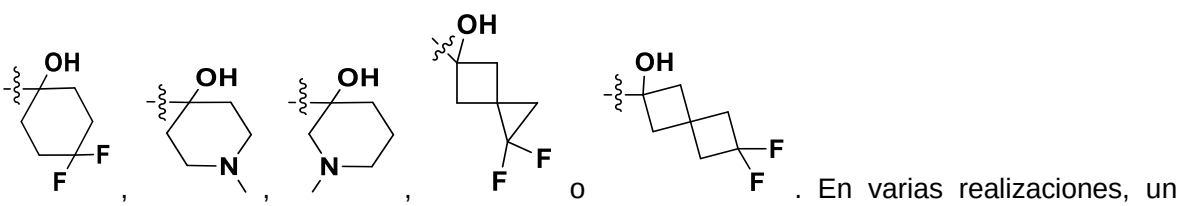


. En varias realizaciones, en donde R^{1c} es H y cuando R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo o heterociclilo que está sustituido,  puede representarse como: 

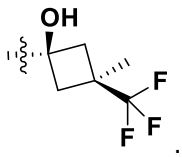








. En varias realizaciones, un

sustituyente en un cicloalquilo o heterociclilo formado por R^{1a} y R^{1b} puede ser cis con respecto al grupo $-OR^{1c}$. En varias realizaciones, un sustituyente en un cicloalquilo o heterociclilo formado por R^{1a} y R^{1b} puede ser trans con respecto al grupo $-OR^{1c}$. En varias realizaciones, cuando se proporciona más de un sustituyente en un cicloalquilo o heterociclilo formado por R^{1a} y R^{1b}, cada uno de los sustituyentes puede ser independientemente cis o trans con respecto al grupo $-OR^{1c}$. Por ejemplo, en esta estructura, el $-CH_3$ y el -OH son trans entre sí y el $-CF_3$ y -OH son cis entre sí: 

.

En el presente documento se proporciona como Realización 72 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 3 a 10 miembros de anillo. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 3 miembros no sustituido o sustituido (por ejemplo, un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 3 miembros de anillo). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 4 miembros no sustituido o sustituido (por ejemplo, un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 4 miembros de anillo). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 5 miembros no sustituido o sustituido (por ejemplo, un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 5 miembros de anillo). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 6 miembros no sustituido o sustituido (por ejemplo, un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 6 miembros de anillo). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 7 miembros no sustituido o sustituido (por ejemplo, un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 7 miembros de anillo). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 8 miembros no sustituido o sustituido (por ejemplo, un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 8 miembros de anillo). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 9 miembros no sustituido o sustituido (por ejemplo, un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 9 miembros de anillo). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 10 miembros no sustituido o sustituido (por ejemplo, un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 10 miembros de anillo).

En el presente documento se proporciona como Realización 73 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 5 a 10 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 74 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 7 a 10 miembros de anillo. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 7 miembros no sustituido o sustituido.

En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 8 miembros no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 9 miembros no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 10 miembros no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, el heterociclilo puede ser espirocíclico. En varias realizaciones, el heterociclilo puede ser un anillo multicíclico con puente.

En el presente documento se proporciona como Realización 75 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 4 a 6 miembros de anillo. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 4 miembros no sustituido o sustituido (por ejemplo, un heterociclilo que tiene 4 miembros de anillo). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 5 miembros no sustituido o sustituido (por ejemplo, un heterociclilo que tiene 5 miembros de anillo). En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo de 6 miembros no sustituido o sustituido (por ejemplo, un heterociclilo que tiene 6 miembros de anillo, tal como tetrahidropiranilo, etc.).

En el presente documento se proporciona como Realización 76 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 75, en donde, cuando R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo no sustituido o sustituido, el heterociclilo incluye 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o $-S(O)_x-$, en donde x es 0, 1 o 2. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene 1 o 3 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene 1 o 3 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene $S(O)_2$ como miembro de anillo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene N como miembro de anillo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene dos miembros de anillo de N. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene tres miembros de anillo de N. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene O como miembro de anillo. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo que tiene S como miembro de anillo. En varias realizaciones, x es 0. En varias realizaciones, x es 1. En varias realizaciones, x es 2.

En el presente documento se proporciona como Realización 77 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 75, en donde, cuando R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo no sustituido o sustituido, el heterociclilo incluye 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno u oxígeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 78 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 77, en donde, cuando R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo no sustituido o sustituido, el heterociclilo incluye 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo.

En el presente documento se proporciona como Realización 79 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 78, en donde, cuando R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo no sustituido o sustituido, el heterociclilo incluye 1 miembro de anillo heteroátomo.

En el presente documento se proporciona como Realización 80 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 79, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo no sustituido o sustituido, el miembro de anillo de heteroátomo o los miembros de anillo de R^{1a} y R^{1b} comprenden o consisten en nitrógeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 81 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 80, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo no sustituido o sustituido y el miembro de anillo de heteroátomo o los miembros de anillo de heteroátomo de R^{1a} y R^{1b} comprenden o consisten en oxígeno.

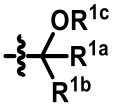
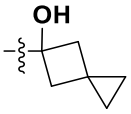
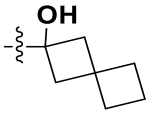
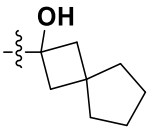
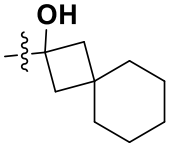
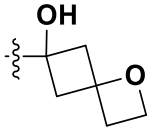
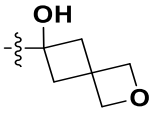
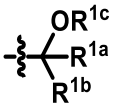
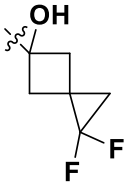
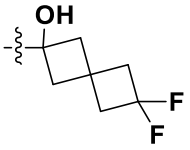
En el presente documento se proporciona como Realización 82 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{5-10}. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{7-10}. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-6}. En varias realizaciones, el cicloalquilo puede ser espirocíclico. En varias realizaciones, el cicloalquilo puede ser un anillo multicíclico con puente.

En el presente documento se proporciona como Realización 83 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{5-10} no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 84 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{7-10} no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 85 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclopropilo no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclobutilo no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un

ciclopentilo no sustituido o sustituido. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclohexilo no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 86 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 85, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un sistema de anillo espiro. Por ejemplo, en varias realizaciones, cuando R^{1c} es H,  puede representarse como:  ,  ,  ,  ,  o  . En varias realizaciones, cuando R^{1a} y R^{1b} juntos forman un sistema de anillo espiro que está sustituido y R^{1c} es H,  puede representarse como:  o  .

En el presente documento se proporciona como Realización 87 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 86, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un sistema de anillo bicíclico.

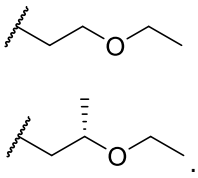
En el presente documento se proporciona como Realización 88 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 87, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 89 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 87, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Por ejemplo, en varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con 2 a 3 sustituyentes. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con 1 o 3 sustituyentes. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con 1 o 2 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 90 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 87, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido con 1 o 2 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 91 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 87, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido con 1 sustituyente.

En el presente documento se proporciona como Realización 92 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 91, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido con -(alquileno C_{1-3})-O-(alquilo C_{1-3}). Por ejemplo, en varias realizaciones, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido con alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3} como heteroalquilo, alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3} se puede representar por una de las siguientes estructuras:

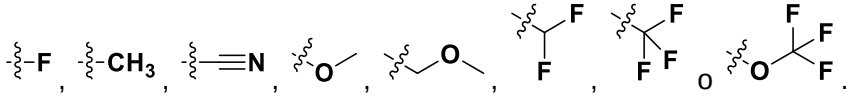


Por ejemplo, en varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido con alquilo sustituido con alcoxi C_1. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido con alquilo sustituido con alcoxi C_2. En varias realizaciones, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido con alquilo sustituido con alcoxi C_3. En varias realizaciones, un sustituyente alquilo del ciclo R^{1a} y R^{1b} es alquilo C_{1-2}. En varias realizaciones, un sustituyente alquilo del ciclo R^{1a} y R^{1b} es alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un sustituyente alquilo del ciclo R^{1a} y R^{1b} es metilo. En varias realizaciones, un sustituyente alquilo del ciclo R^{1a} y R^{1b} es alquilo C_2 (por ejemplo, etilo). En varias realizaciones, un sustituyente alquilo del ciclo R^{1a} y R^{1b} es alquilo C_3 (por ejemplo, propilo o isopropilo).

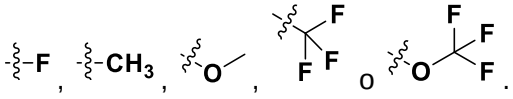
En el presente documento se proporciona como Realización 93 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 91, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido y cada sustituyente del ciclo es independientemente halógeno, -OH, oxo, -$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-3}sustituido o no sustituido, -CN, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo y 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o -$S(O)_w$-, en donde w es 0, 1 o 2, en donde cada uno del alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 6 grupos halógeno o alcoxi C_{1-3}. Por ejemplo, en varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con cicloalquilo o heterociclilo C_{3-6} que tiene de 3 a 10 miembros de anillo y 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones,

el sustituyente es un cicloalquilo C_{3-6}. En varias realizaciones, el sustituyente es un sustituyente heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo. En varias realizaciones, el sustituyente heterociclilo comprende 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno u oxígeno. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con halógeno (por ejemplo, -F). En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con -OH. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con oxo. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con $-N(R^b)_2$. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con -CN. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, los sustituyentes alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} están sustituidos adicionalmente con 1-6 halógenos. En varias realizaciones, un sustituyente alquilo C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con1-6 halógenos (por ejemplo, proporcionando un sustituyente $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$ en el ciclo R^{1a} y R^{1b}, etc.). En varias realizaciones, el sustituyente alcoxi C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con1-6 halógenos (por ejemplo, proporcionando un sustituyente $-OCF_3$ en el ciclo R^{1a} y R^{1b}, etc.). En varias realizaciones, los sustituyentes alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} están sustituidos adicionalmente con 1-3 halógenos. En varias realizaciones, los sustituyentes alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} están sustituidos adicionalmente con 1-6 átomos de -F. En varias realizaciones, los sustituyentes alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} están sustituidos adicionalmente con 1-3 átomos de -F. En varias realizaciones, un sustituyente alquilo C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con 1-6 halógenos. En varias realizaciones, un sustituyente alquilo C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con 1-3 halógenos. En varias realizaciones, un sustituyente alquilo C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con 1-6 átomos de F. En varias realizaciones, un sustituyente alquilo C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con 1-3 átomos de F. En varias realizaciones, un sustituyente alquilo C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de F. En varias realizaciones, un sustituyente alquilo C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 átomos de F. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con un sustituyente alquilo C_1 y el sustituyente alquilo C_1 del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 átomos de F. En varias realizaciones, un sustituyente alcoxi C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con 1-6 halógenos. En varias realizaciones, un sustituyente alcoxi C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con 1-3 halógenos. En varias realizaciones, un sustituyente alcoxi C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con 1-6 átomos de F. En varias

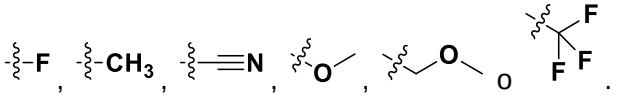
realizaciones, un sustituyente alcoxi C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con 1-3 átomos de F. En varias realizaciones, un sustituyente alcoxi C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de F. En varias realizaciones, un sustituyente alcoxi C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 átomos de F. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con un sustituyente alcoxi C_1 y el sustituyente alcoxi C_1 del ciclo R^{1a} y R^{1b} se puede sustituir adicionalmente con 1, 2 o 3 átomos de F. En varias realizaciones, un sustituyente alquilo C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con un alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, Un sustituyente alquilo C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido además con un alcoxi C_1, alcoxi C_2 o alcoxi C_3 (proporcionando, por ejemplo, alquileno C_{1-3}-alcoxi C_1, alquileno C_{1-3}-alcoxi C_2, alquileno C_{1-3}-alcoxi C_3, alquileno C_1-alcoxi C_1, alquileno C_2-alcoxi C_1, etc.). En varias realizaciones, un sustituyente alcoxi C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con un alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, un sustituyente alcoxi C_{1-3} del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar sustituido adicionalmente con un alcoxi C_1, alcoxi C_2 o alcoxi C_3. Como se divulga en otra parte en el presente documento, el ciclo R^{1a} y R^{1b} puede ser cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:



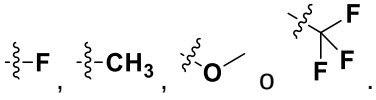
En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:



En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:



En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:



En el presente documento se proporciona como Realización 94 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 93, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido y cada sustituyente del ciclo es independientemente halógeno, -OH, oxo, -

$N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}, en donde cada uno del alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 6 grupos halógeno o alcoxi C_{1-3}.

En el presente documento se proporciona como Realización 95 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 94, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido y cada sustituyente del ciclo es independientemente alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}, en donde cada uno del alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos halógeno o alcoxi C_{1-3}.

En el presente documento se proporciona como Realización 96 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 95, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido y cada sustituyente del ciclo es independientemente -F, -OH, oxo, metilo, metoxi u $-OCF_3$. Por ejemplo, en varias realizaciones, cada sustituyente del ciclo R^{1a} y R^{1b} es independientemente -OH, metilo u -OMe. En varias realizaciones, cada sustituyente del ciclo R^{1a} y R^{1b} es independientemente -F, metilo u -OMe. En varias realizaciones, cada sustituyente del ciclo R^{1a} y R^{1b} es independientemente -F, metilo u $-OCF_3$. En varias realizaciones, cada sustituyente del ciclo R^{1a} y R^{1b} es independientemente -F, -OH u -OMe. En varias realizaciones, cada sustituyente del ciclo R^{1a} y R^{1b} es independientemente -F, -OH o metilo. En varias realizaciones, cada sustituyente del ciclo R^{1a} y R^{1b} es independientemente -F u -OH. En varias realizaciones, cada sustituyente del ciclo R^{1a} y R^{1b} es independientemente -F o metilo. En varias realizaciones, cada sustituyente del ciclo R^{1a} y R^{1b} es independientemente -F u -OMe. En varias realizaciones, cada sustituyente del ciclo R^{1a} y R^{1b} es independientemente -OH o metilo. En varias realizaciones, cada sustituyente del ciclo R^{1a} y R^{1b} es independientemente -OH u -OMe. En varias realizaciones, cada sustituyente del ciclo R^{1a} y R^{1b} es independientemente metilo u -OMe. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con -F. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con -OMe. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} está sustituido con metilo (-Me). En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} junto con sus sustituyentes forman un 4,4-difluorohexilo. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} junto con sus sustituyentes forman un *N*-metilpiperidinilo. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} junto con sus sustituyentes forman un *N*-metilpirrolidinilo. En varias realizaciones, el ciclo R^{1a} y R^{1b} junto con sus sustituyentes forman un *N*-metilazetidinilo.

En el presente documento se proporciona como Realización 97 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33 y 71 a 91, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está no sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 98 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 97, en donde R^{1c} está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. En varias realizaciones, los sustituyentes son cada uno iguales. En varias

realizaciones, cada uno de los sustituyentes es diferente. En varias realizaciones, uno de los sustituyentes es diferente de los otros sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 99 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 97, en donde R^{1c} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 100 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 97, en donde R^{1c} está sustituido con 1 o 2 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 101 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 97, en donde R^{1c} está sustituido con 1 sustituyente.

En el presente documento se proporciona como Realización 102 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 97, en donde R^{1c} está no sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 103 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 97, en donde R^{1c} es -H.

En el presente documento se proporciona como Realización 104 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 102, en donde R^{1c} es alquilo C_{1-3}.

En el presente documento se proporciona como Realización 105 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 102, en donde R^{1c} es $-CF_3$.

En el presente documento se proporciona como Realización 106 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 97, en donde R^{1c} es $-CH_3$.

En el presente documento se proporciona como Realización 107 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106, en donde R^2 es cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido, arilo C_{6-10} no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, o heterociclilo no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^2 es heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^2 es heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^2 es arilo o heteroarilo C_{6-10} que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_{3-6}, arilo C_{6-10} o heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, R^2 es pirazolopiridinilo (por ejemplo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-ilo, etc.). En varias realizaciones, R^2 es pirazolilo. En varias realizaciones, R^2 es indazolilo. En varias realizaciones, R^2 es triazolopiridinilo (por ejemplo, 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, etc.). En varias realizaciones,

R^2 es imidazopiridinilo (por ejemplo, imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo, etc.). En varias realizaciones, R^2 es benzoxazolilo. En varias realizaciones, R^2 es imidazo[1,2-*a*]piridinilo. En varias realizaciones, R^2 es pirimidinonilo (por ejemplo, pirimidin-4(3*H*)-ona). En varias realizaciones, R^2 es isoquinolin-1(2*H*)-ona. En varias realizaciones, R^2 es quinoxalinilo. En varias realizaciones, R^2 es pirimidinilo.

En el presente documento se proporciona como Realización 108 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 107, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y el heteroarilo o heterociclilo R^2 incluye 1, 2, 3, 4 o 5 miembros de anillo de heteroátomo. Por ejemplo, en varias realizaciones, incluye 5 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, incluye 4 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, incluye 2 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, incluye 2 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, incluye 1 miembro de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, R^2 comprende de 1 a 5 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, R^2 comprende de 1 a 4 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, R^2 comprende de 1 a 3 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, R^2 comprende 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, R^2 comprende de 2 a 5 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, R^2 comprende de 3 a 5 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, R^2 comprende de 3 a 4 miembros de anillo de heteroátomo. En varias realizaciones, R^2 comprende átomos de nitrógeno como los únicos heteroátomos de anillo. En varias realizaciones, R^2 comprende un átomo de nitrógeno como un heteroátomo de anillo. En varias realizaciones, R^2 comprende dos átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo. En varias realizaciones, R^2 comprende tres átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo. En varias realizaciones, R^2 comprende cuatro átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo. En varias realizaciones, R^2 comprende cinco átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo. En varias realizaciones, R^2 comprende un heteroátomo de anillo de oxígeno y los heteroátomos de anillo restantes son átomos de nitrógeno. En varias realizaciones, R^2 comprende átomos de oxígeno como los únicos heteroátomos de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 109 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 107, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y el heteroarilo o heterociclilo R^2 incluye 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo.

En el presente documento se proporciona como Realización 110 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 107, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o

sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y el heteroarilo o heterociclilo R^2 incluye 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo.

En el presente documento se proporciona como Realización 111 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 107, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y el heteroarilo o heterociclilo R_2 incluye 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo.

En el presente documento se proporciona como Realización 112 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 107, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y el heteroarilo o heterociclilo R_2 incluye 1 miembro de anillo de heteroátomo.

En el presente documento se proporciona como Realización 113 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 112, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y cada heteroátomo miembro de anillo del anillo R^2 es independientemente nitrógeno, oxígeno o $-S(O)_y-$, en donde y es 0, 1 o 2.

En el presente documento se proporciona como Realización 114 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 113, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y cada heteroátomo del anillo R^2 es independientemente nitrógeno u oxígeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 115 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 113, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y cada heteroátomo del anillo R^2 es nitrógeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 116 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 107 y 113 a 115, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende cuatro átomos de nitrógeno de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 117 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 110 y 113 a 115, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende tres átomos de nitrógeno de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 118 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 111 y 113 a 115, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende dos átomos de nitrógeno de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 119 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 115, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o

sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende un átomo de anillo de nitrógeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 120 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 114, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y cada heteroátomo del anillo R^2 es oxígeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 121 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 120, en donde R^2 es heteroarilo bicíclico condensado no sustituido o sustituido o heterociclilo bicíclico condensado no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^2 es heteroarilo bicíclico condensado. En varias realizaciones, el R^2 bicíclico condensado comprende un anillo de 6 miembros. En varias realizaciones, el R^2 bicíclico condensado comprende un anillo de 5 miembros. En varias realizaciones, R^2 comprende un anillo de 6 miembros y un anillo de 5 miembros, que están condensados. En varias realizaciones, el R^2 bicíclico condensado es un anillo condensado de 5,6 miembros. En varias realizaciones, el R^2 bicíclico condensado es un anillo condensado de 6,6 miembros.

En el presente documento se proporciona como Realización 122 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 120, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido que tiene de 5 a 9 miembros de anillo o heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 5 a 9 miembros de anillo. En varias realizaciones, el R^2 bicíclico condensado es un anillo condensado de 5,6 miembros.

En el presente documento se proporciona como Realización 123 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 120, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. En varias realizaciones, el R^2 bicíclico condensado es un anillo condensado de 6,6 miembros.

En el presente documento se proporciona como Realización 124 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 121, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido que tiene de 8 a 10 miembros de anillo o heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 8 a 10 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 125 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 121, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido que tiene de 9 a 10 miembros de anillo o heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene de 9 a 10 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 126 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 121, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o

sustituido que tiene 9 miembros de anillo o heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 9 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 127 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 121, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido que tiene 10 miembros de anillo o heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 10 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 128 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 120, en donde R^2 es un heteroarilo de 6 miembros de anillo o es un heterociclilo de 6 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 129 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 107 y 109 a 120, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido que tiene 5 miembros de anillo o heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene 5 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 130 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 129, en donde R^2 es heteroarilo no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 131 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 129, en donde R^2 es heterociclilo no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 132 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106, en donde R^2 es cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^2 es un cicloalquilo C_{4-6}. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquilo C_{3-5}. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquilo C_{4-6}. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquilo C_{3-4}. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquilo C_{5-6}. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquilo C_3 (por ejemplo, ciclopropilo). En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquilo C_4 (por ejemplo, ciclobutilo). En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquilo C_5. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquilo C_6.

En el presente documento se proporciona como Realización 133 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106, en donde R^2 es cicloalquenilo C_{3-10} no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^2 es un cicloalquenilo C_{4-6}. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquenilo C_{3-5}. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquenilo C_{4-6}. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquenilo C_{3-4}. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquenilo C_{5-6}. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquenilo C_{5-10}. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquenilo C_3. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquenilo C_4. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquenilo C_5. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquenilo C_6. En

varias realizaciones, R^2 es un cicloalquenilo C_7. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquenilo C_8. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquenilo C_9. En varias realizaciones, R^2 es un cicloalquenilo C_{10}.

En el presente documento se proporciona como Realización 134 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106, en donde R^2 es arilo C_{6-10} no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^2 es un arilo C_6 (por ejemplo, fenilo). En varias realizaciones, R^2 es un arilo C_{10}.

En el presente documento se proporciona como Realización 135 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 134, en donde R^2 está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^2 está sustituido con 1 a 5 sustituyentes. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con 1 a 4 sustituyentes. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con 1 a 3 sustituyentes. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con 1 a 2 sustituyentes. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con 2 a 4 sustituyentes. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con 2 a 5 sustituyentes. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con 3 a 5 sustituyentes. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con 4 a 5 sustituyentes. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con 3 a 4 sustituyentes. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con 2 a 3 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 136 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 134, en donde R^2 está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 137 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 134, en donde R^2 está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 138 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 134, en donde R^2 está sustituido con 1 o 2 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 139 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 134, en donde R^2 está sustituido con 1 sustituyente.

En el presente documento se proporciona como Realización 140 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 139, en donde, cuando R^2 está sustituido, cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. Por ejemplo, en varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno, -OH, oxo o alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno, -OH, oxo o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones,

cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno, oxo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente -OH, oxo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente oxo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno, -OH o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno, -OH u oxo. En varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno, oxo o alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno o alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente oxo o alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno u oxo. En varias realizaciones, cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno. En varias realizaciones, un sustituyente halógeno de R^2 (o uno o más sustituyentes independientemente) es -F, -Cl o -Br. En varias realizaciones, un sustituyente halógeno de R^2 (o uno o más sustituyentes independientemente) es -F o -Cl. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con -F. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con alquilo C_{1-2}. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con alquilo C_{2-3}. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con metilo. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con alquilo C_2 (por ejemplo, etilo). En varias realizaciones, R^2 está sustituido con alquilo C_3. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con alcoxi C_{1-2}. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con alcoxi C_{2-3}. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con metoxi. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con alcoxi C_2. En varias realizaciones, R^2 está sustituido con alcoxi C_3. En varias realizaciones, R^2 junto con sus sustituyentes forman *N*-metil-pirazolilo. En varias realizaciones, R^2 junto con sus sustituyentes forman una alquil-pirazolo[3,4-*b*]piridina (por ejemplo, 2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, 2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-ilo, 2-(2-propanil)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-ilo, 1-(2-propanil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-ilo, etc.). En varias realizaciones, R^2 junto con sus sustituyentes forman una metil-pirazolo[3,4-*b*]piridina. En varias realizaciones, R^2 junto con sus sustituyentes forman un alquil-indazolilo (por ejemplo1-metil-1*H*-indazol-5-ilo, 3-metil-1*H*-indazol-5-ilo, 6-metil-1*H*-indazol-5-ilo, 2-isopropil-2*H*-indazol-5-ilo, etc.). En varias realizaciones, R^2 junto con sus sustituyentes forman un metil-indazolilo. En varias realizaciones, R^2 junto con sus sustituyentes forman un metil-triazolopiridinilo (por ejemplo, 2-metil-2*H*-triazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, etc.). En varias realizaciones, R^2 junto con sus sustituyentes forman un metil-benzoxazolilo (por ejemplo, 1,2-benzoxazol-5-ilo, 2-metil-1,3-benzoxazol-5-ilo, etc.). En varias realizaciones, junto con sus sustituyentes forman un metil-imidazo[1,2-

a]piridinilo (por ejemplo, 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo, etc.). En varias realizaciones, R^2 junto con sus sustituyentes forman un metil-pirimidinonilo (por ejemplo, 3-metilpirimidin-4(3*H*)-ona). En varias realizaciones, R^2 junto con sus sustituyentes forman un metil-isoquinolinonilo (por ejemplo, 2-metilisoquinolin-1(2*H*)-ona).

En el presente documento se proporciona como Realización 141 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 139, en donde, cuando R^2 está sustituido, cada sustituyente R^2 es independientemente metilo, etilo o isopropilo.

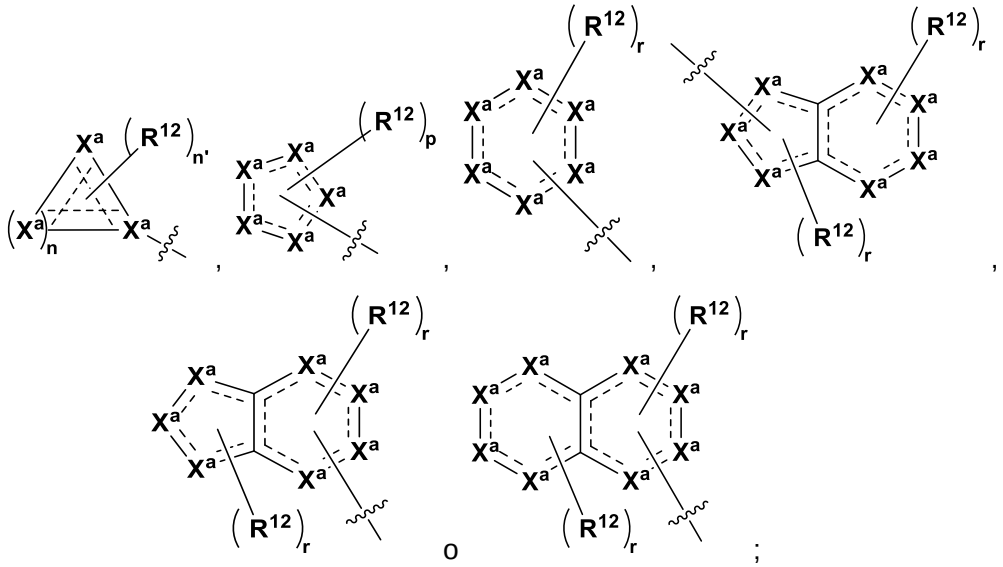
En el presente documento se proporciona como Realización 142 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 139, en donde, cuando R^2 está sustituido, R^2 está sustituido con metilo.

En el presente documento se proporciona como Realización 143 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 139, en donde, cuando R^2 está sustituido, R^2 está sustituido con etilo.

En el presente documento se proporciona como Realización 144 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 139, en donde, cuando R^2 está sustituido, R^2 está sustituido con isopropilo.

En el presente documento se proporciona como Realización 145 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 134, en donde R^2 está no sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 146 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106, en donde R^2 es



donde

"═══" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

cada caso de n, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de n', cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de p, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando dos casos de r tienen lugar en el mismo grupo R^2, el total de ambos valores de r combinados no excede 5;

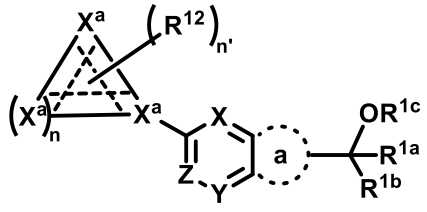
cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-OH. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es alquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo o isopropilo). En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} o alquileno C_{1-6}-OH. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente

y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquilenoC$_{1-6}$ -O-alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-OH. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es alquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es alquilo C_{1-2}. En varias realizaciones, un caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es alquilo C_{2-3}. En varias realizaciones, un caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es metilo. En varias realizaciones, un caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es

alquilo C_2. En varias realizaciones, un caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es alquilo C_3. En varias realizaciones, un caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es haloalquilo C_{1-2}. En varias realizaciones, un caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es haloalquilo C_1. En varias realizaciones, un caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es haloalquilo C_2. En varias realizaciones, un caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es haloalquilo C_3. En varias realizaciones, el halógeno R^{12} es -F, -Cl o -Br. En varias realizaciones, el halógeno R^{12} es -F o -Cl. En varias realizaciones, el halógeno R^{12} es -F.

En el presente documento se proporciona como Realización 147 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, 19 a 106 y 146, en donde la Fórmula (A) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (A2i):



(A2i);

donde

"----" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

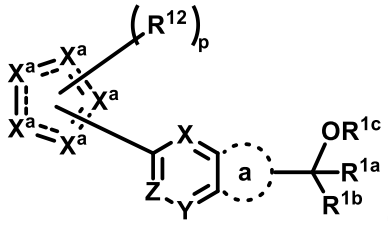
cada caso de n, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5; y

cada caso de n', cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, las variables del compuesto de Fórmula (A2i) son como se definen en una cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, 19 a 106 y 146.

En el presente documento se proporciona como Realización 148 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, 19 a 106 y 146, en donde la Fórmula (A) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (A2ii):


(A2ii);

donde

"----" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

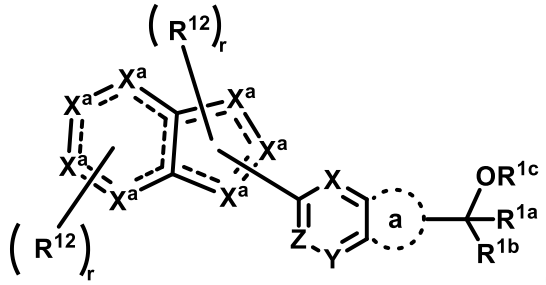
cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

cada caso de p es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, las variables del compuesto de Fórmula (A2ii) son como se definen en una cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, 19 a 106 y 146.

En el presente documento se proporciona como Realización 149 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, 19 a 106 y 146, en donde la Fórmula (A) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (A2iii):


(A2iii);

donde

"----" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

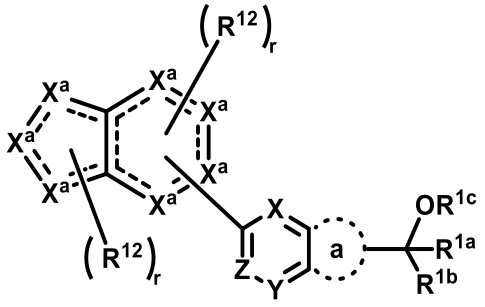
cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

cada caso de r es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando tienen lugar dos casos de r en el compuesto de Fórmula (A2iii), el total de ambos valores de r combinados no excede 5;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, las variables del compuesto de Fórmula (A2iii) son como se definen en una cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, 19 a 106 y 146.

En el presente documento se proporciona como Realización 150 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, 19 a 106 y 146, en donde la Fórmula (A) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (A2iv):



(A2iv);

donde

"----" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

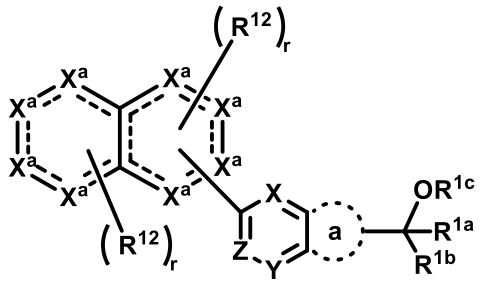
cada caso de r es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando tienen lugar dos casos de r en el compuesto de Fórmula (A2iv), el total de ambos valores de r combinados no excede 5;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir

a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, las variables del compuesto de Fórmula (A2iv) son como se definen en una cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, 19 a 106 y 146.

En el presente documento se proporciona como Realización 151 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, 19 a 106 y 146, en donde la Fórmula (A) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (A2v):



(A2v);

donde

"----" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

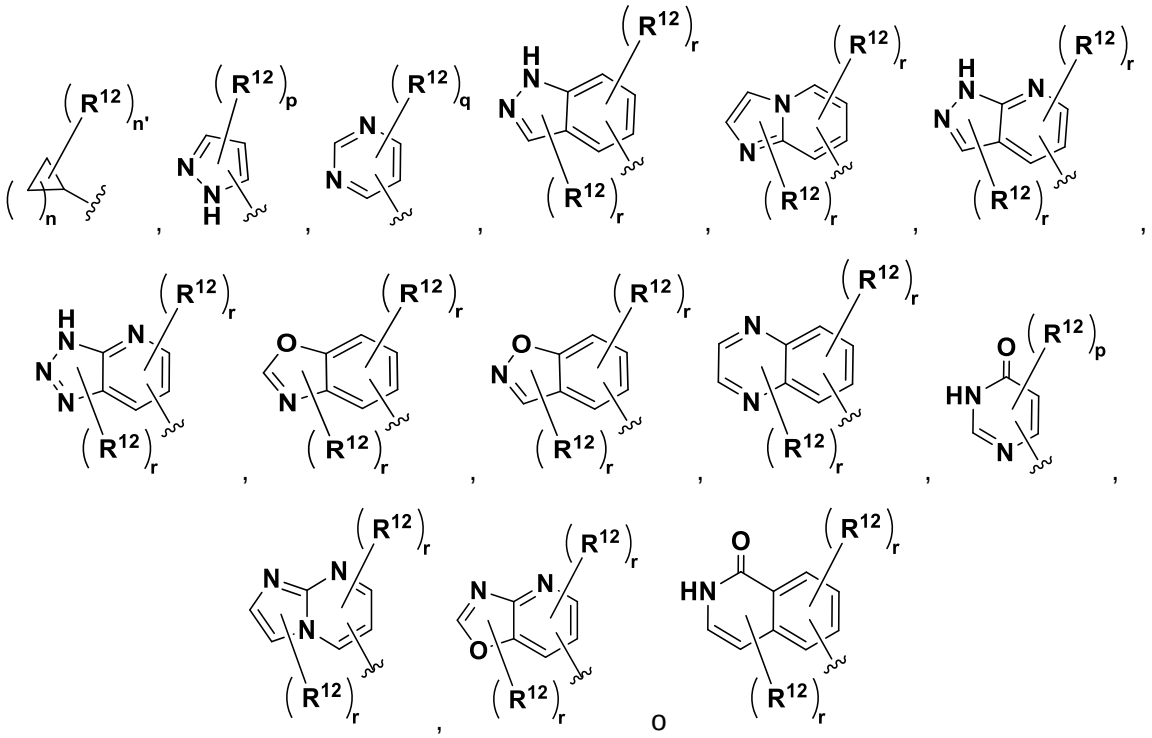
cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

cada caso de r es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando tienen lugar dos casos de r en el compuesto de Fórmula (A2v), el total de ambos valores de r combinados no excede 5;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, las variables del compuesto de Fórmula (A2v) son como se definen en una cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, 19 a 106 y 146.

En el presente documento se proporciona como Realización 152 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es



donde

cada caso de n, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de n', cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de p, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

cada caso de q, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando dos casos de r tienen lugar en el mismo grupo R^2, el total de ambos valores de r combinados no excede 5;

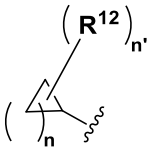
cada caso de s, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde un -H en cualquier miembro de anillo se puede sustituir con R^{12}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, las variables para cada estructura de R^2 proporcionada son como se definen en una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146.

En el presente documento se proporciona como Realización 153 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es:



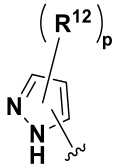
donde

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

n' es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}.

En el presente documento se proporciona como Realización 154 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es:



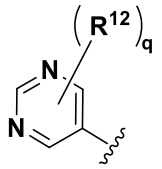
donde

p es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}.

En el presente documento se proporciona como Realización 155 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es:



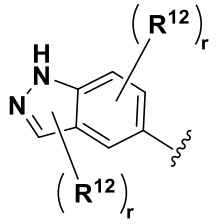
donde

q es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión.

En el presente documento se proporciona como Realización 156 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es:



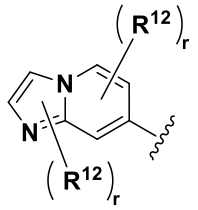
donde

cada caso de r es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión.

En el presente documento se proporciona como Realización 157 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es:



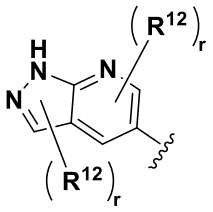
donde

cada caso de r es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión.

En el presente documento se proporciona como Realización 158 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es:



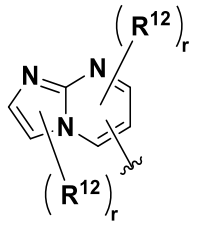
donde

cada caso de r es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión.

En el presente documento se proporciona como Realización 159 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es



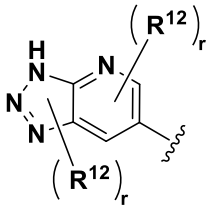
donde

cada caso de r es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión.

En el presente documento se proporciona como Realización 160 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es:



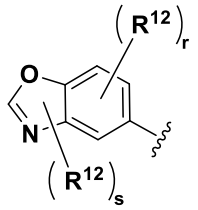
donde

cada caso de r es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión.

En el presente documento se proporciona como Realización 161 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es:



donde

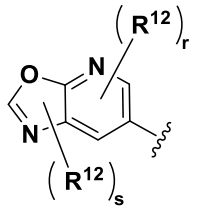
cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de s, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión.

En el presente documento se proporciona como Realización 162 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es:



donde

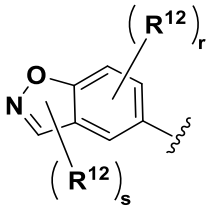
cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2;

cada caso de s, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0 o 1;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión.

En el presente documento se proporciona como Realización 163 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es:



donde

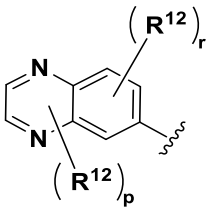
cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de s, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}.

En el presente documento se proporciona como Realización 164 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es:



donde

cada caso de p, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

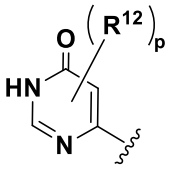
cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde R^{12} se puede conectar a un miembro de anillo =N- para proporcionar un catión amonio.

En el presente documento se proporciona como Realización 165 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es:



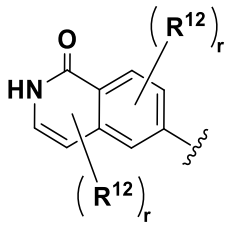
donde

cada caso de p, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión.

En el presente documento se proporciona como Realización 166 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es:



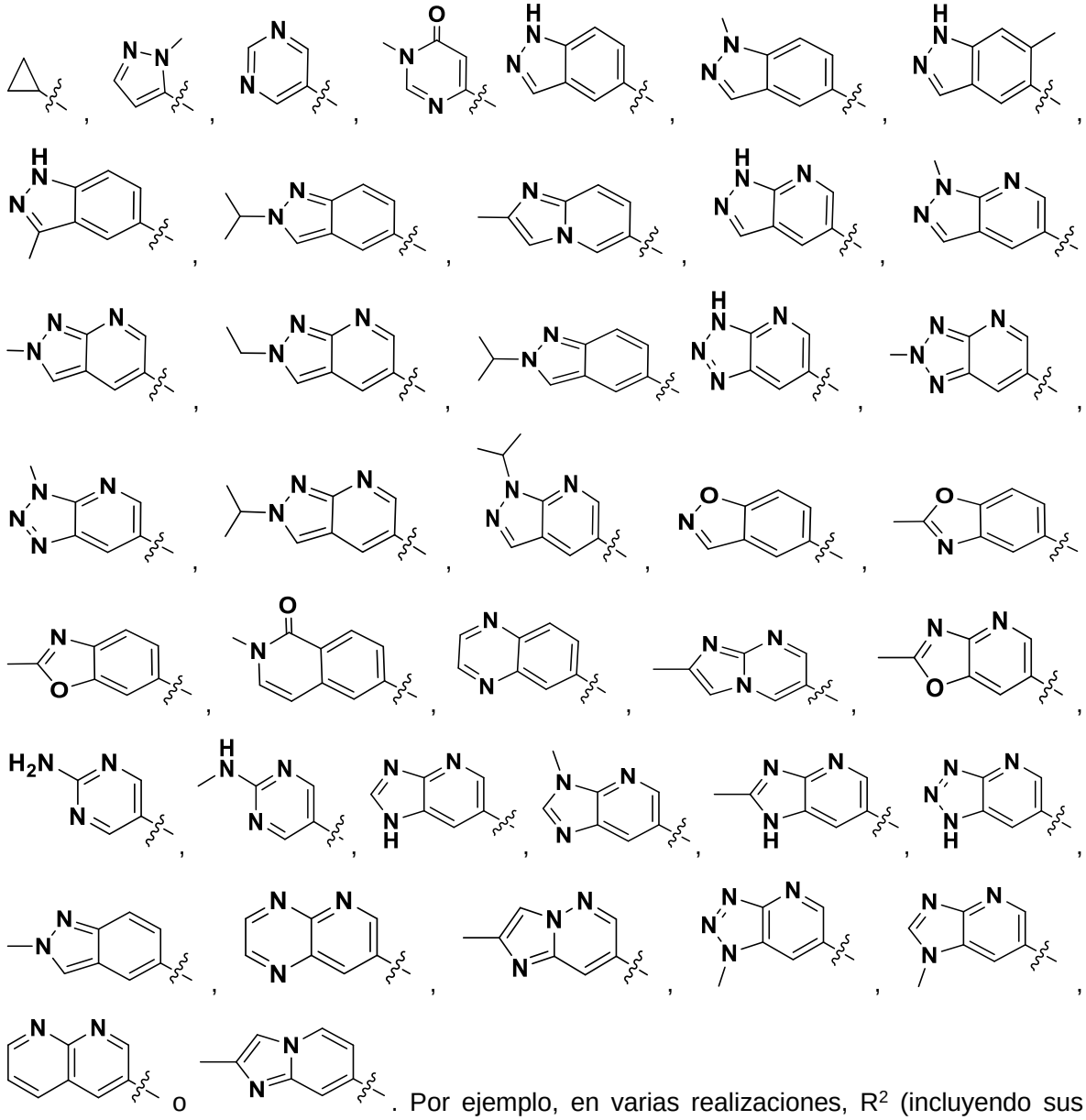
donde

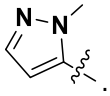
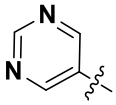
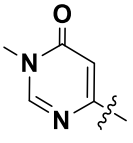
cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

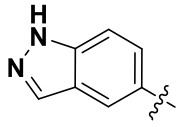
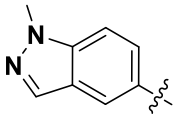
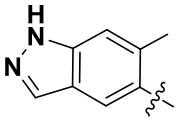
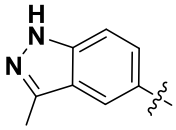
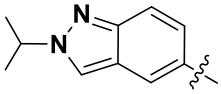
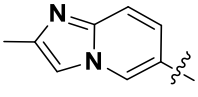
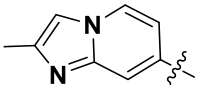
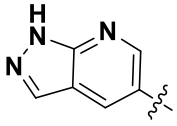
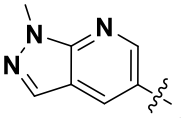
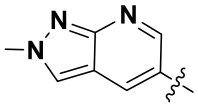
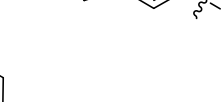
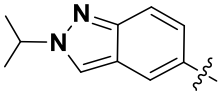
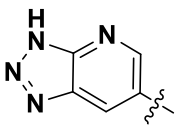
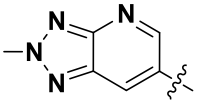
cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

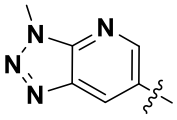
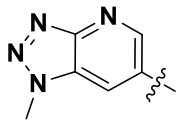
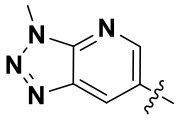
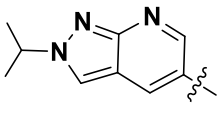
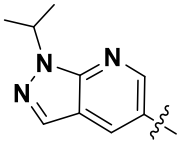
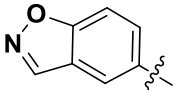
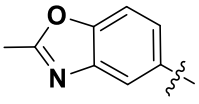
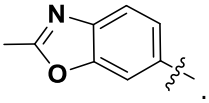
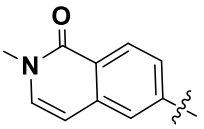
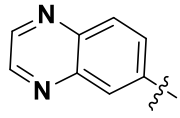
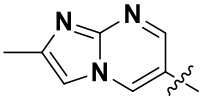
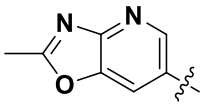
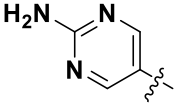
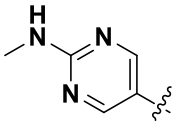
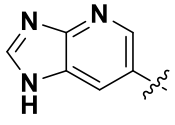
cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}.

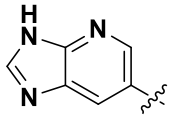
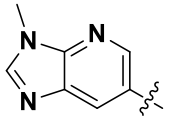
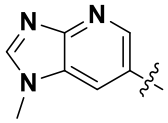
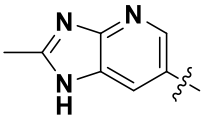
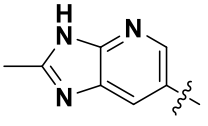
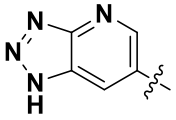
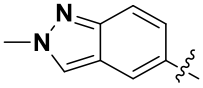
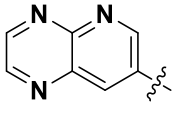
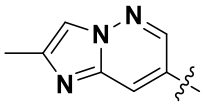
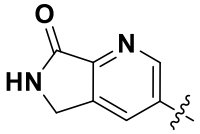
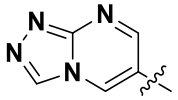
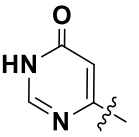
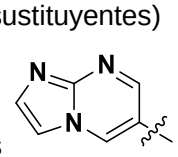
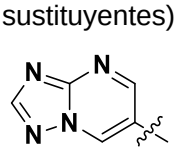
En el presente documento se proporciona como Realización 167 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es

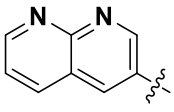
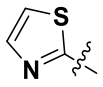
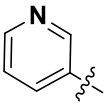
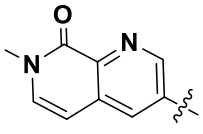
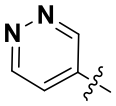
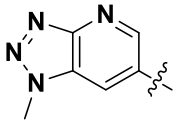
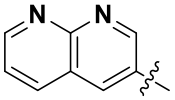


o . Por ejemplo, en varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus

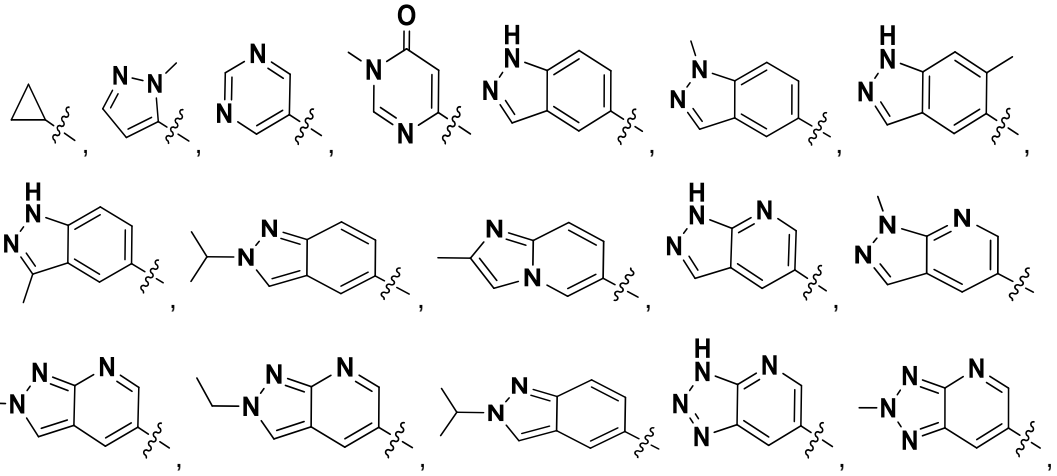
sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es

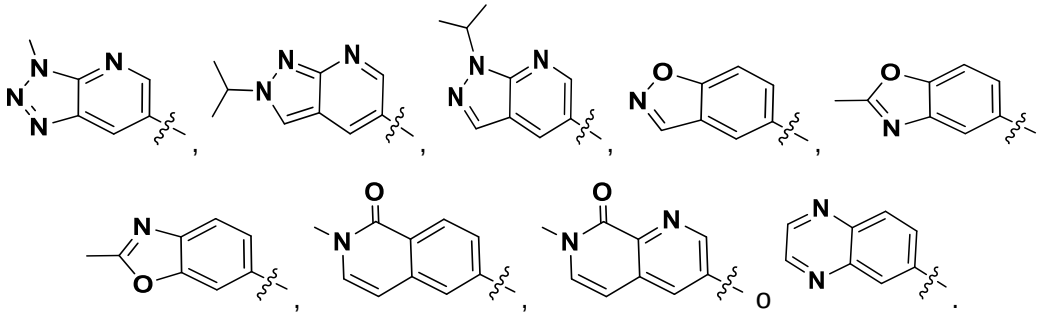
 . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias

realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus

sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . En varias realizaciones, R^2 (incluyendo sus sustituyentes) es  . Se prevé cualquier combinación de los sustituyentes R^2 anteriores.

En el presente documento se proporciona como Realización 168 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 106 y 146, en donde R^2 es





En el presente documento se proporciona como Realización 169 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 168, en donde R^3 es cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquenilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^3 es cicloalquilo C_{3-6}. En varias realizaciones, R^3 es un cicloalquilo C_{4-6}. En varias realizaciones, R^3 es un cicloalquilo C_{3-5}. En varias realizaciones, R^3 es un cicloalquilo C_{4-6}. En varias realizaciones, R^3 es un cicloalquilo C_{3-4}. En varias realizaciones, R^3 es un cicloalquilo C_{5-6}. En varias realizaciones, R^3 es un cicloalquilo C_3 (por ejemplo, ciclopropilo). En varias realizaciones, R^3 es un cicloalquilo C_4 (por ejemplo, ciclobutilo). En varias realizaciones, R^3 es un cicloalquilo C_5. En varias realizaciones, R^3 es un cicloalquilo C_6.

En el presente documento se proporciona como Realización 170 el compuesto o sal de una cualquiera de 1 a 20 y 22 a 169, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y el heteroarilo o heterociclilo R^3 incluye 1, 2, 3, 4 o 5 miembros de anillo de heteroátomo.

En el presente documento se proporciona como Realización 171 el compuesto o sal de una cualquiera de 1 a 20 y 22 a 169, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y el heteroarilo o heterociclilo R^3 incluye 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo.

En el presente documento se proporciona como Realización 172 el compuesto o sal de una cualquiera de 1 a 20 y 22 a 169, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y el heteroarilo o heterociclilo R^3 incluye 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo.

En el presente documento se proporciona como Realización 173 el compuesto o sal de una cualquiera de 1 a 20 y 22 a 169, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y el heteroarilo o heterociclilo R^3 incluye 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo.

En el presente documento se proporciona como Realización 174 el compuesto o sal de una cualquiera de 1 a 20 y 22 a 169, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o

heterociclilo no sustituido o sustituido y el heteroarilo o heterociclilo R^3 incluye 1 miembro de anillo de heteroátomo.

En el presente documento se proporciona como Realización 175 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 174, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y cada heteroátomo del anillo R^3 es independientemente nitrógeno, oxígeno o $-S(O)_z-$, en donde z es 0, 1 o 2.

En el presente documento se proporciona como Realización 176 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 174, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y cada heteroátomo del anillo R^3 es independientemente nitrógeno u oxígeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 177 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 174, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y cada heteroátomo del anillo R^3 es nitrógeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 178 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20, 22 a 171 y 175 a 177, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende cuatro átomos de anillo de heteroátomo de nitrógeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 179 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20, 22 a 172 y 175 a 177, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende tres heteroátomos de nitrógeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 180 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20, 22 a 173 y 175 a 177, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende dos heteroátomos de nitrógeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 181 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 177, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende un heteroátomo de nitrógeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 182 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 176, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y cada heteroátomo del anillo R^3 es oxígeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 183 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 182, en donde R^3 es heteroarilo bicíclico

condensado no sustituido o sustituido o heterocíclico bicíclico condensado no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 184 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 182, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende de 5 a 9 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 185 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 182, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende de 5 a 10 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 186 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 183, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido que comprende de 8 a 10 miembros de anillo o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende de 8 a 10 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 187 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 183, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido que comprende de 9 a 10 miembros de anillo o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende de 9 a 10 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 188 el compuesto o sal de una de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 183, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido que comprende 9 miembros de anillo o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende 9 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 189 el compuesto o sal de una de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 183, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido que comprende 10 miembros de anillo o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende 10 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 190 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20, 22 a 169 y 171 a 182, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido que comprende 6 miembros de anillo o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende 6 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 191 el compuesto o sal de una de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20, 22 a 169, y 171 a 182, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido que comprende 5 miembros de anillo o heterociclilo no sustituido o sustituido que comprende 5 miembros de anillo.

En el presente documento se proporciona como Realización 192 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 191, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 193 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 191, en donde R^3 es heterociclilo no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como otra realización el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 168, en donde R^3 es cicloalquenilo C_{3-4} no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 194 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 168, en donde R^3 es cicloalquenilo C_{3-4} no sustituido o sustituido. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^3 es ciclopropilo. En varias realizaciones, R^3 es ciclobutilo.

En el presente documento se proporciona como Realización 195 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 168, en donde R^3 es alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 196 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 168, en donde R^3 es arilo C_{6-10} no sustituido o sustituido.

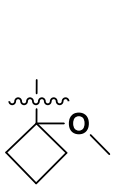
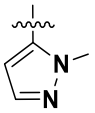
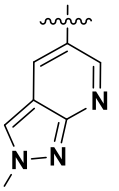
En el presente documento se proporciona como Realización 197 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 196, en donde R^3 está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 198 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 197, en donde R^3 está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 199 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 198, en donde R^3 está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 200 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 199, en donde R^3 está sustituido con 1 o 2 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 201 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 200, en donde R^3 está sustituido con 1

sustituyente. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^3 es  ,  o  . En varias realizaciones, R^3 junto con sus sustituyentes forman alquil-pirazolo[3,4-*b*]piridina (por ejemplo, 2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, etc.).

En el presente documento se proporciona como Realización 202 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 201, en donde, cuando R^3 está sustituido, cada sustituyente R^3 es independientemente alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}. Por ejemplo, en varias realizaciones, cuando R^3 está sustituido, un sustituyente R^3 puede ser -CH_2OCH_3.

En el presente documento se proporciona como Realización 203 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 196, en donde, cuando R^3 está sustituido, cada sustituyente R^3 es independientemente metilo, etilo o isopropilo.

En el presente documento se proporciona como Realización 204 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 203, en donde, cuando R^3 está sustituido, R^3 está sustituido con metilo.

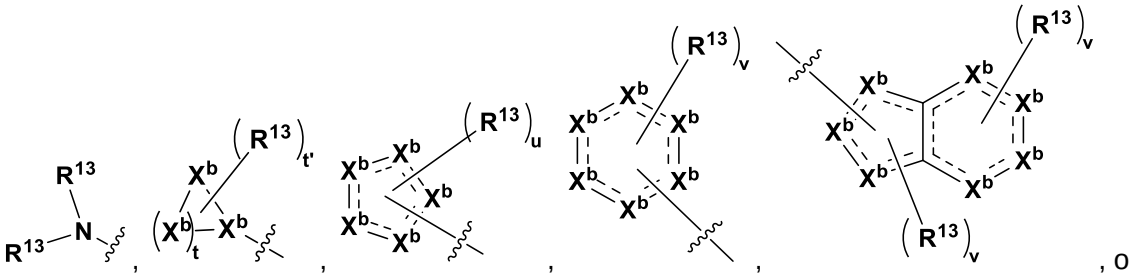
En el presente documento se proporciona como Realización 205 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 203, en donde, cuando R^3 está sustituido, R^3 está sustituido con etilo.

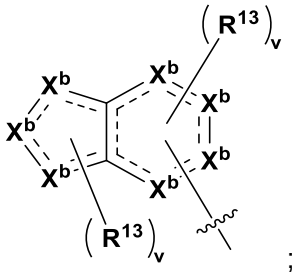
En el presente documento se proporciona como Realización 206 el compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 203, en donde, cuando R^3 está sustituido, R^3 está sustituido con isopropilo.

En el presente documento se proporciona como Realización 207 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 196, en donde R^3 es no sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 208 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 168, en donde R^3 es -H.

En el presente documento se proporciona como Realización 209 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 168, en donde R^3 es

 , o



;

donde

"----" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^b es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

cada caso de t, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de t', cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

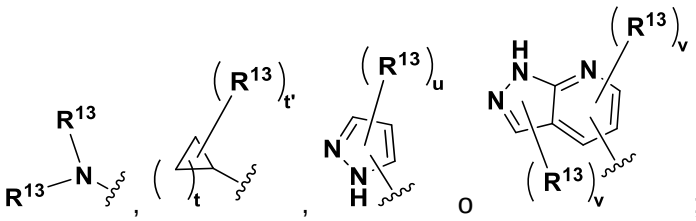
cada caso de v, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando tienen lugar dos casos de v en el mismo grupo R^3, el total de ambos valores de v combinados no excede 5;

cada caso de R^{13}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}; y

cada caso de R^{13}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

o, alternativamente, dos casos de R^{13} juntos forman un cicloalquilo o heterociclilo C_{3-6} que tiene de 3 a 6 miembros de anillo, que puede proporcionar un sistema de anillo condensado o sistema de anillo espiro cuando R^3 es una estructura de anillo. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{13} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{13} para proporcionar un catión.

En el presente documento se proporciona como Realización 210 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 168, en donde R^3 es:



;

donde

cada caso de t, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de t', cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

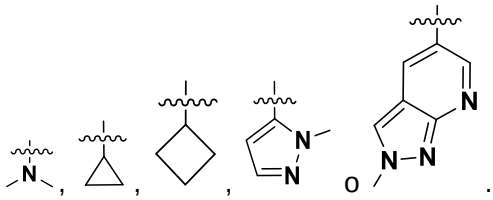
cada caso de v, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando tienen lugar dos casos de v en el mismo grupo R^3, el total de ambos valores de v combinados no excede 5;

cada caso de R^{13}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}; y

cada caso de R^{13}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

o, alternativamente, dos casos de R^{13} juntos forman un cicloalquilo o heterociclilo C_{3-6} que tiene de 3 a 6 miembros de anillo, que puede proporcionar un sistema de anillo condensado o sistema de anillo espiro cuando R^3 es una estructura de anillo. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{13} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{13} para proporcionar un catión.

En el presente documento se proporciona como Realización 211 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 168, en donde R^3 junto con sus sustituyentes es



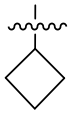
En el presente documento se proporciona como Realización 212 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 168, en donde R^3 es:



En el presente documento se proporciona como Realización 213 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 168, en donde R^3 es:

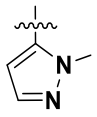


En el presente documento se proporciona como Realización 214 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 168, en donde R^3 es:



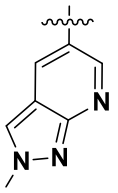
.

En el presente documento se proporciona como Realización 215 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 168, en donde R^3 es:



.

En el presente documento se proporciona como Realización 216 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 20 y 22 a 168, en donde R^3 es:



.

En el presente documento se proporciona como Realización 217 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 216, en donde cada caso de R^b se sustituye independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 218 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 217, en donde cada caso de R^b se sustituye independientemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 219 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 218, en donde cada caso de R^b se sustituye independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 220 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 219, en donde cada caso de R^b se sustituye independientemente con 1 o 2 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 221 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 220, en donde cada caso de R^b se sustituye independientemente con 1 sustituyente.

En el presente documento se proporciona como Realización 222 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 230, en donde cada caso de R^b está no sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 223 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 222, en donde R^4 es -H, alquilo C_{1-3}, halógeno o $-N(R^a)_2$ donde cada caso de R^a, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}.

En el presente documento se proporciona como Realización 224 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 223, el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 222, en donde R^4 es $-N(R^a)_2$.

En el presente documento se proporciona como Realización 225 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 224, en donde cada caso de R^a está sustituido independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 226 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 224, en donde cada caso de R^a está sustituido independientemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 227 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 224, en donde cada caso de R^a está sustituido independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 228 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 224, en donde cada caso de R^a está sustituido independientemente con 1 o 2 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 229 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 224, en donde cada caso de R^a está sustituido independientemente con 1 sustituyente.

En el presente documento se proporciona como Realización 230 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 224, en donde cada caso de R^a está no sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 231 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 230, en donde al menos un caso de R^a es alquilo C_{1-3}.

En el presente documento se proporciona como Realización 232 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24, 26 a 223 y 231, en donde al menos un caso de R^a es $-CH_3$.

En el presente documento se proporciona como Realización 233 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24, 26 a 223 y 231 a 232, en donde al menos un caso de R^a es -H.

En el presente documento se proporciona como Realización 234 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24, 26 a 223 y 231 a 233, en donde cada caso de R^a es -H.

En el presente documento se proporciona como Realización 235 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 223, en donde R^4 es alquilo C_{1-3} .

En el presente documento se proporciona como Realización 236 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 223, en donde, cuando R^4 es metilo.

En el presente documento se proporciona como Realización 237 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 223, en donde R^4 es halógeno.

En el presente documento se proporciona como Realización 238 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 223, en donde R^4 es -Cl.

En el presente documento se proporciona como Realización 239 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24 y 26 a 223, en donde R^4 es -H.

En el presente documento se proporciona como Realización 240 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 239, en donde R^5 está sustituido independientemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Por ejemplo, en varias realizaciones, R^5 está sustituido con 1 a 4 sustituyentes. En varias realizaciones, R^5 está sustituido con 1 a 3 sustituyentes. En varias realizaciones, R^5 está sustituido con 1 a 2 sustituyentes. En varias realizaciones, R^5 está sustituido con 2 a 4 sustituyentes. En varias realizaciones, R^5 está sustituido con 3 a 4 sustituyentes. En varias realizaciones, R^5 está sustituido con 2 a 3 sustituyentes. En varias realizaciones, R^5 está sustituido con 1, 2 o 4 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 241 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 22 y 24 a 239, en donde R^5 está sustituido independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 242 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 22 y 24 a 239, en donde R^5 está sustituido independientemente con 1 o 2 sustituyentes.

En el presente documento se proporciona como Realización 243 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 22 y 24 a 239, en donde R^5 está sustituido con 1 sustituyente.

En el presente documento se proporciona como Realización 244 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 22 y 24 a 239, en donde R^5 es no sustituido.

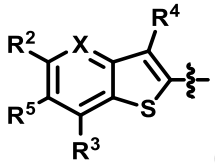
En el presente documento se proporciona como Realización 245 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 22 y 24 a 244, en donde R^5 es -H alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 246 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 22 y 24 a 239, en donde R^5 es -H o $-CH_2OH$.

En el presente documento se proporciona como Realización 247 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 22 y 24 a 239, en donde R^5 es -H.

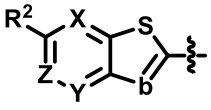
En el presente documento se proporciona como Realización 248 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 22 y 24 a 239, en donde R^5 es $-CH_2OCH_3$.

En el presente documento se proporciona como Realización 249 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 10 a 13, 15 a 20 y 34 a 248, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (II):



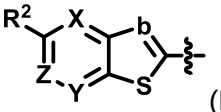
(II).

En el presente documento se proporciona como Realización 250 el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 3, 5, 8, 10 a 14, 16 a 248, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (III):



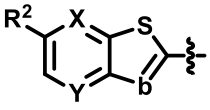
(III).

En el presente documento se proporciona como Realización 251 el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 4, 6 a 13, 15 a 26 y 34 a 248, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (IV):



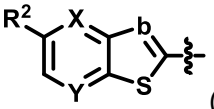
(IV).

En el presente documento se proporciona como Realización 252 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 5, 10 a 14, 16 a 22, 25, 26 y 34 a 239, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (V):



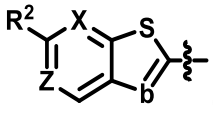
(V).

En el presente documento se proporciona como Realización 253 el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 4, 6, 7, 10 a 13, 15 a 22, 25, 26 y 34 a 239, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (VI):

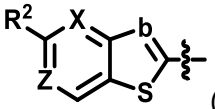


(VI).

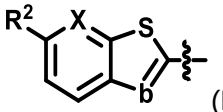
En el presente documento se proporciona como Realización 254 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, 8, 10 a 14, 16 a 20, 23 a 26, 34 a 168 y 217 a 248, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (VII):


(VII).

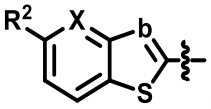
En el presente documento, se proporciona, como Realización 255, el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 4, 6 a 13, 15 a 20, 23 a 26 y 34 a 168, y 217 a 248, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (VIII):


(VIII).

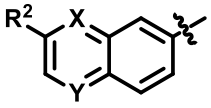
En el presente documento se proporciona como Realización 256 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 5, 10 a 14, 16 a 20, 25, 168 y 217 a 239, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (IX):


(IX).

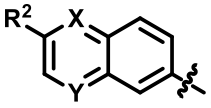
En el presente documento se proporciona como Realización 257 el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 6, 7, 10 a 13, 15 a 20, 25, 26, 34 a 168 y 217 a 239, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (VI):


(X).

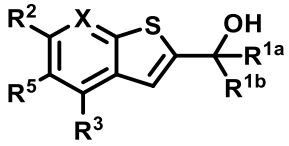
En el presente documento se proporciona como Realización 258 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 10 a 12, 16 a 22 y 34 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (XI):


(XI).

En el presente documento se proporciona como Realización 259 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 10 a 12, 16 a 22 y 34 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (XII):

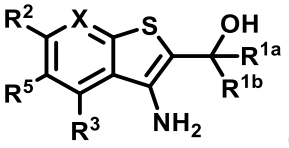

(XII).

En el presente documento se proporciona como Realización 260 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 27 a 97, 107 a 222 y 240 a 248, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (IAi):



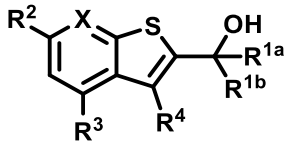
(IAi).

En el presente documento se proporciona como Realización 261 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 10-14, 16, 19, 20, 27 a 97, 107 a 222 y 240 a 248, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (IAii):



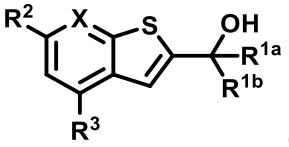
(IAii).

En el presente documento se proporciona como Realización 262 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 10-14, 16, 19, 20, 22, 24, 26 a 97, 107 a 239, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (IBi):



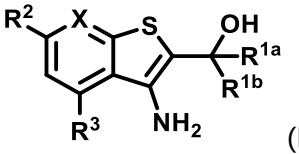
(IBi).

En el presente documento se proporciona como Realización 263 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 10-14, 16, 19, 20, 22, 26 a 96 y 107 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (IBii):



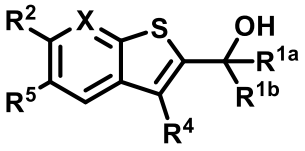
(IBii).

En el presente documento se proporciona como Realización 264 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 10-14, 16, 19, 20, 22, 26 a 96, 107 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (IBiii):



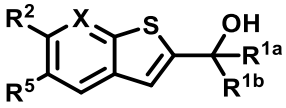
(IBiii).

En el presente documento se proporciona como Realización 265 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-14, 16, 19, 20, 24, 26 a 97, 107 a 168 y 217 a 248, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (ICi):



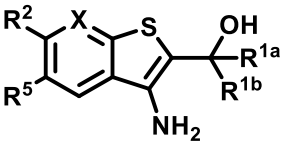
(ICi).

En el presente documento se proporciona como Realización 266 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-14, 16, 19, 20, 24, 26 a 97, 107 a 168, 217 a 222 y 240 a 248, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (ICii):



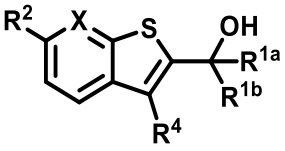
(ICii).

En el presente documento se proporciona como Realización 267 el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-14, 16, 19, 20, 24, 27 a 97, 103, 107 a 168, 217 a 222 y 240 a 248, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (ICiii):



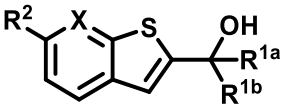
(ICiii).

En el presente documento se proporciona como Realización 268 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-14, 16, 19, 20, 27 a 97, 107 a 168 y 217 a 239, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (IDi):



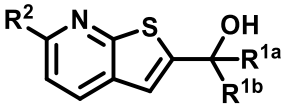
(IDi).

En el presente documento se proporciona como Realización 269 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-14, 16, 19, 20, 27 a 97, 107 a 168 y 217 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (IDii):



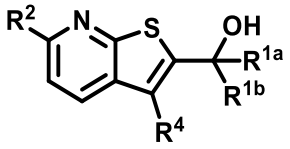
(IDii).

En el presente documento se proporciona como Realización 270 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-14, 16, 27 a 97, 107 a 168 y 217 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (I-1):



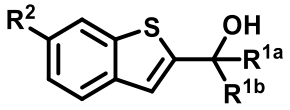
(I-1).

En el presente documento se proporciona como Realización 271 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-14, 16, 27 a 97, 107 a 168 y 217 a 239, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (I-2):



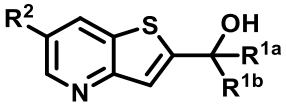
(I-2).

En el presente documento se proporciona como Realización 272 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-14, 16, 27 a 97, 107 a 168 y 217 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (I-3):



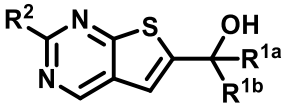
(I-3).

En el presente documento se proporciona como Realización 273 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-14, 16, 34 a 97, 107 a 168 y 217 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (III-1):



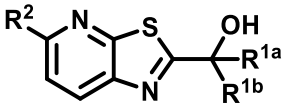
(III-1).

En el presente documento se proporciona como Realización 274 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-14, 16, 34 a 97, 107 a 168 y 217 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (III-2):



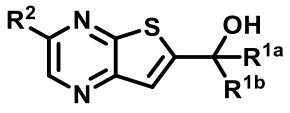
(III-2).

En el presente documento se proporciona como Realización 275 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-14, 16, 34 a 97, 107 a 168 y 217 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (III-3):

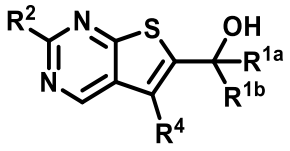


(III-3).

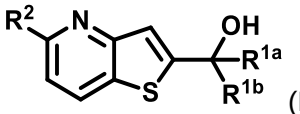
En el presente documento se proporciona como Realización 276 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-14, 16, 34 a 97, 107 a 168 y 217 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (III-4):


(III-4).

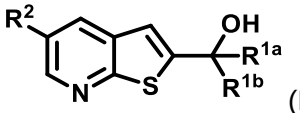
En el presente documento se proporciona como Realización 277 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-14, 16, 34 a 97, 107 a 168 y 217 a 239, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (III-5):


(III-5).

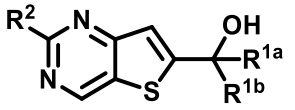
En el presente documento se proporciona como Realización 278 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-13, 15, 16, 34 a 97, 107 a 168 y 217 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (IV-1):


(IV-1).

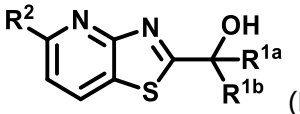
En el presente documento se proporciona como Realización 279 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-13, 15, 16, 34 a 97, 107 a 168 y 217 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (IV-2):


(IV-2).

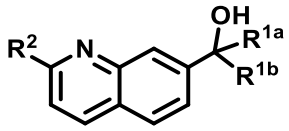
En el presente documento se proporciona como Realización 280 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-13, 15, 16, 34 a 97, 107 a 168 y 217 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (IV-3):


(IV-3).

En el presente documento se proporciona como Realización 281 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 11-13, 15, 16, 34 a 97, 107 a 168 y 217 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (IV-4):

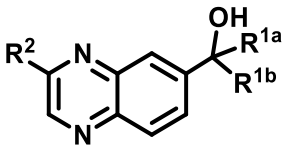

(IV-4).

En el presente documento se proporciona como Realización 282 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 34 a 97, 107 a 168 y 217 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (XI-1):



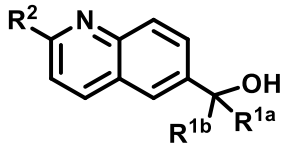
(XI-1).

En el presente documento se proporciona como Realización 283 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 34 a 97, 107 a 168 y 217 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (XI-2):



(XI-2).

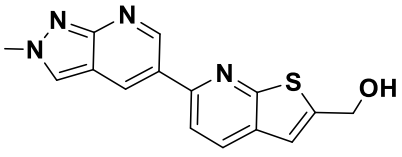
En el presente documento se proporciona como Realización 284 el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, 34 a 97, 107 a 168 y 217 a 222, en donde el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (XII-1):



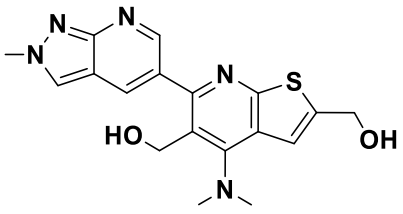
(XII-1).

En el presente documento se proporciona como Realización 285 el compuesto o sal de la Realización 1 a 284, en donde no más de dos de X, Y y Z son N.

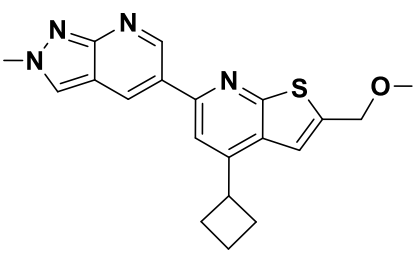
En el presente documento se proporciona como Realización 286 el compuesto o sal de la Realización 1 o 16, en donde el compuesto es:



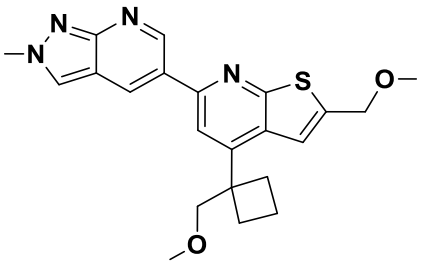
A1,



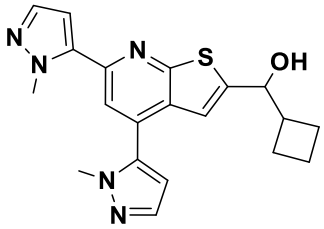
A2,



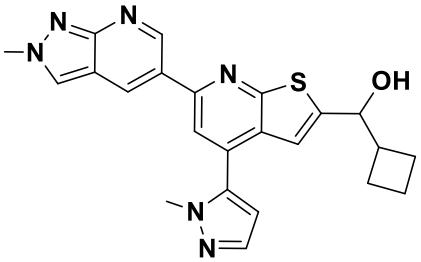
A3



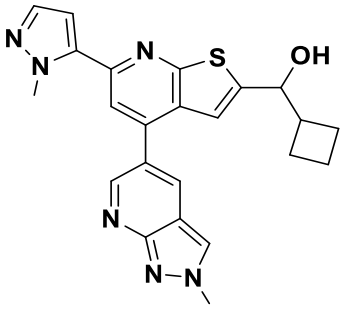
A4



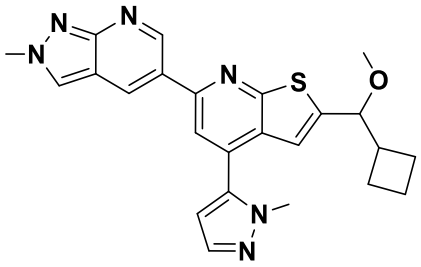
B1



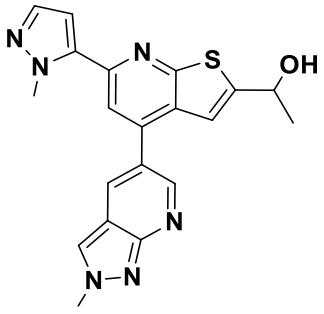
B2



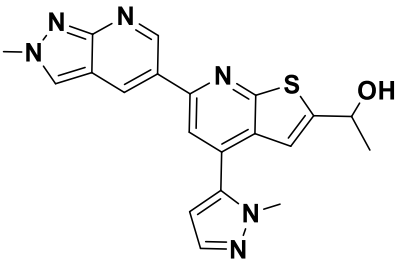
B3



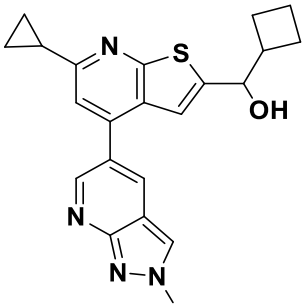
B4



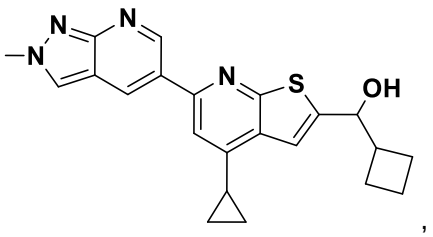
B5



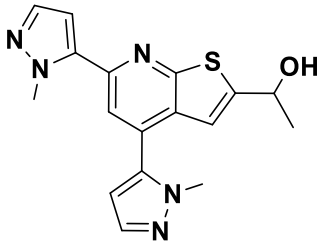
B6



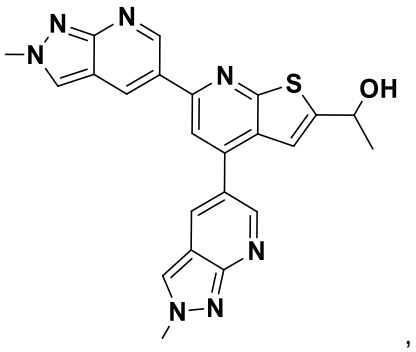
B7



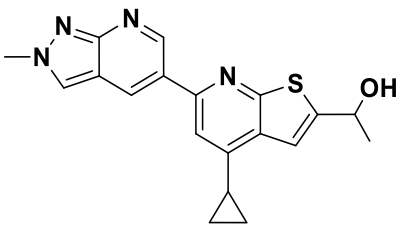
B8



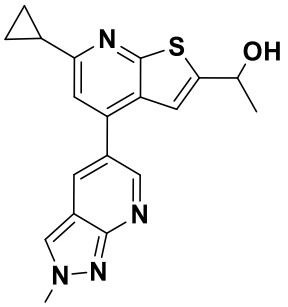
B9



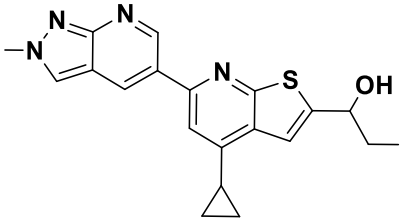
B10



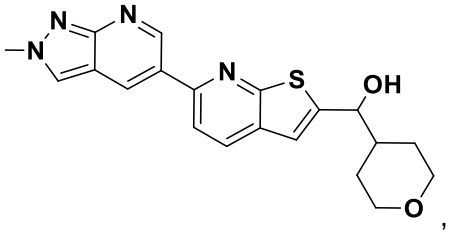
B11



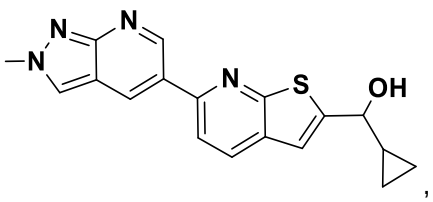
B12



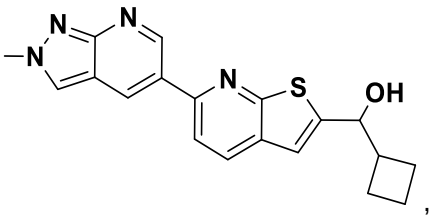
B13



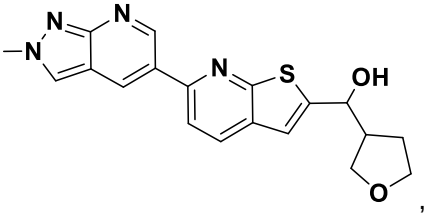
B15



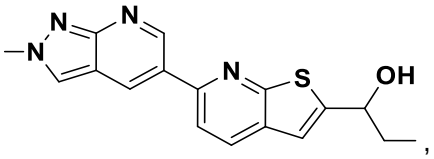
B16



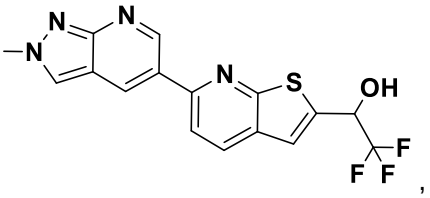
B18



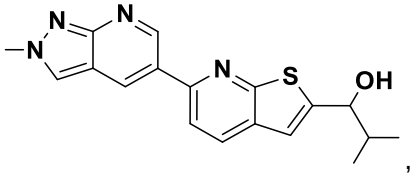
B19



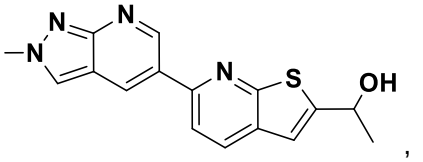
B22



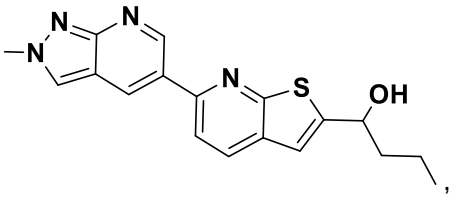
B23



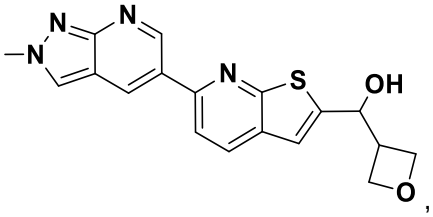
B24



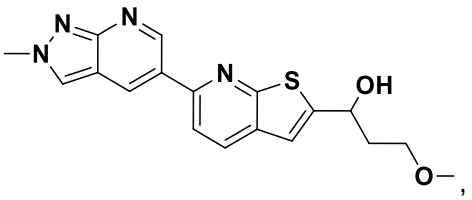
B25



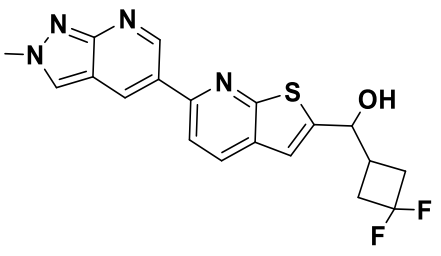
B27



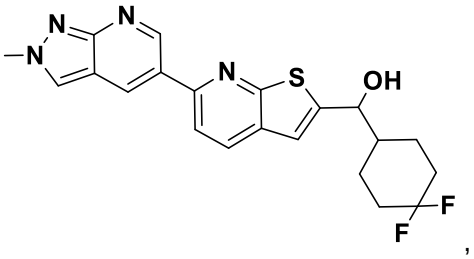
B28



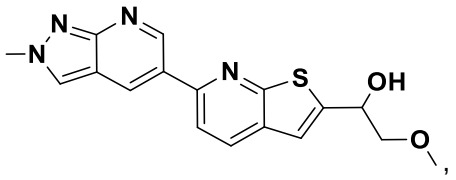
B29



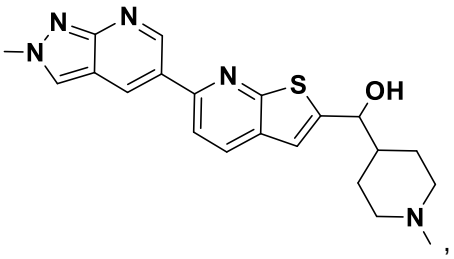
B30



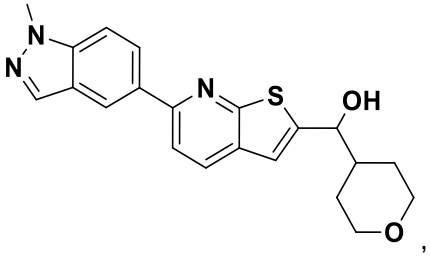
B31



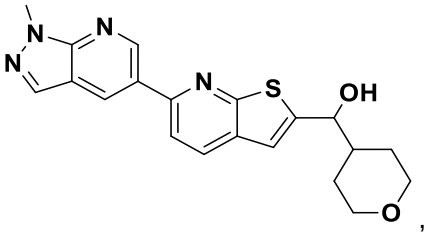
B32



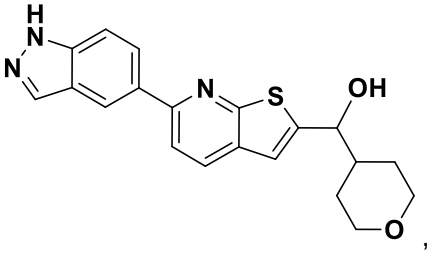
B33



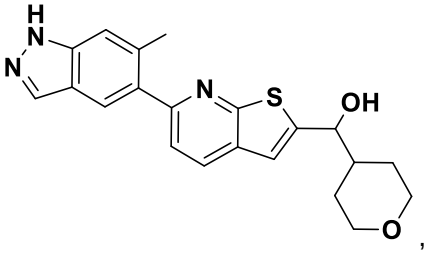
B34



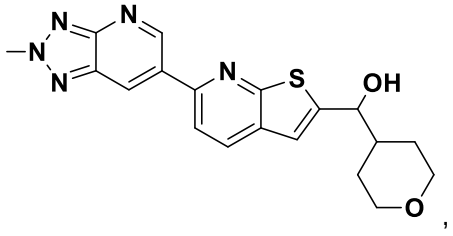
B35



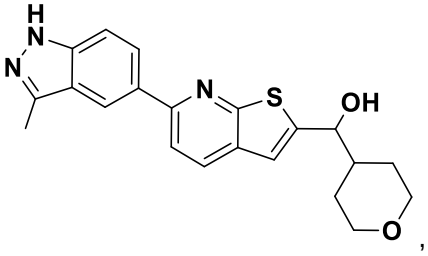
B37



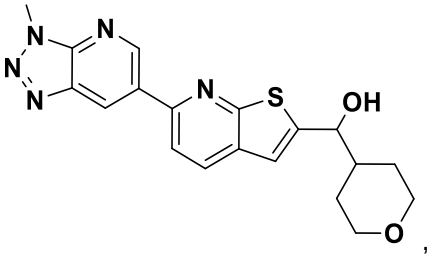
B38



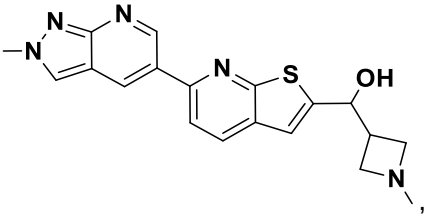
B39



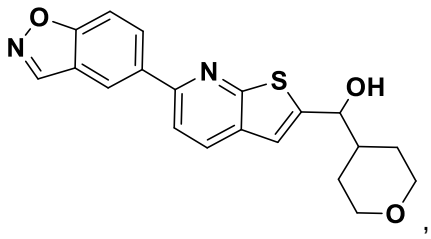
B40



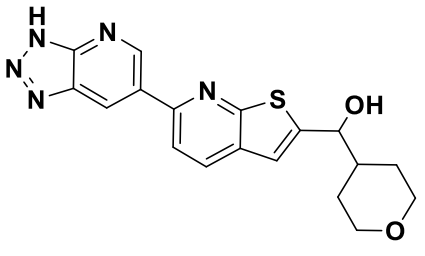
B41



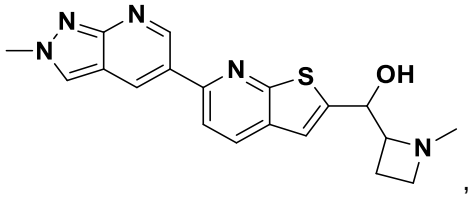
B42



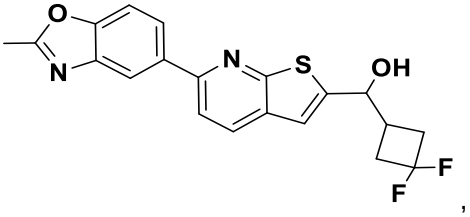
B43



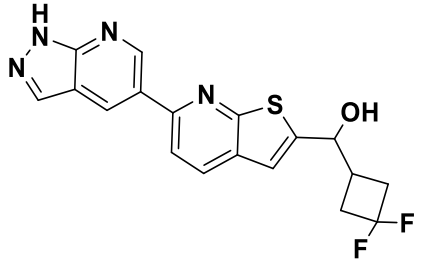
B44



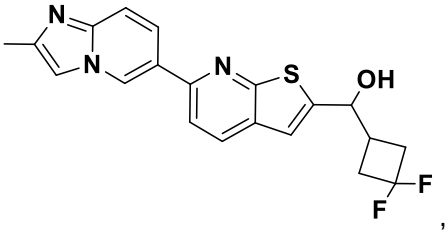
B45



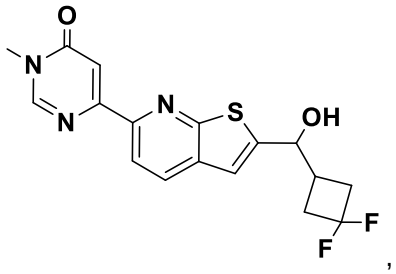
B46



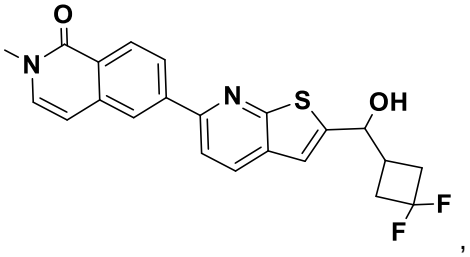
B47



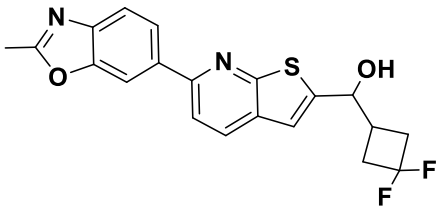
B48



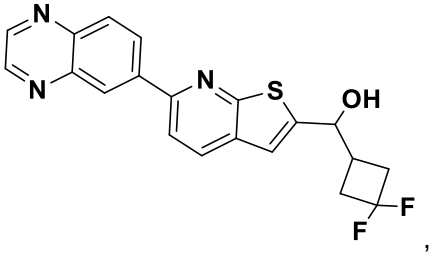
B49



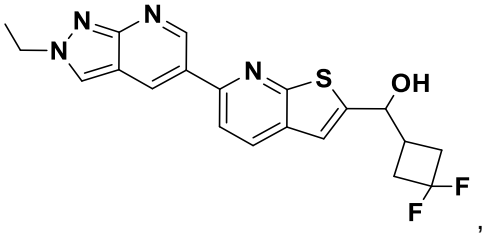
B50



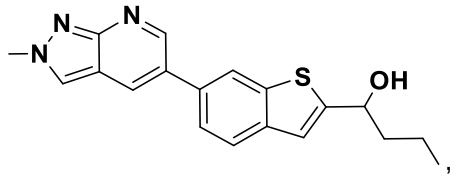
B51



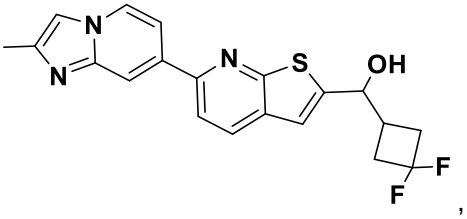
B52



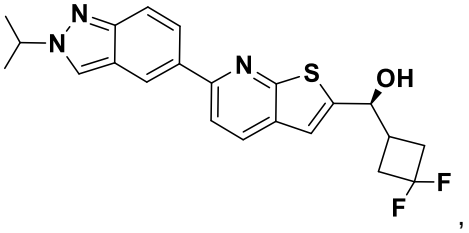
B53



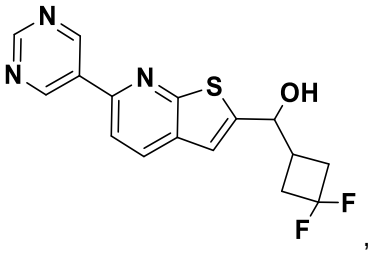
B54



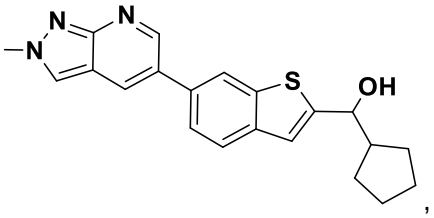
B55



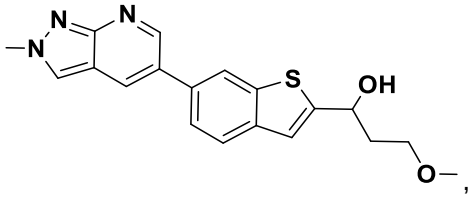
B56



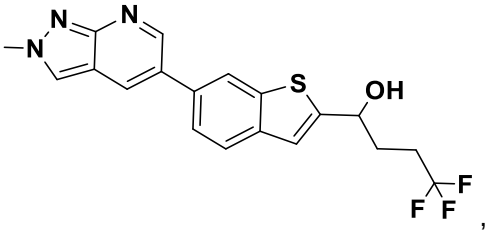
B57



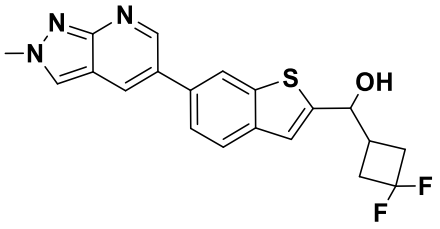
B58



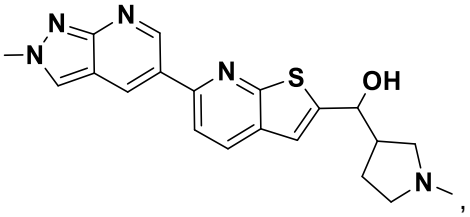
B59



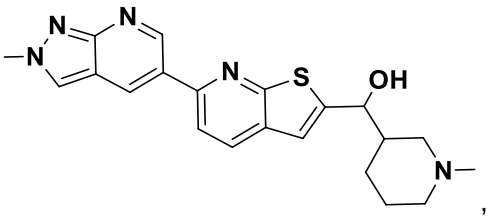
B60



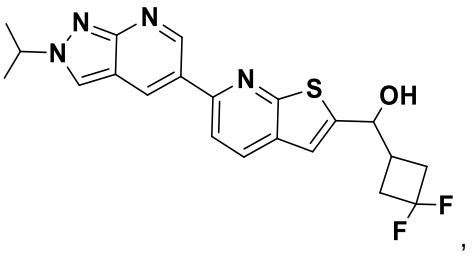
B61



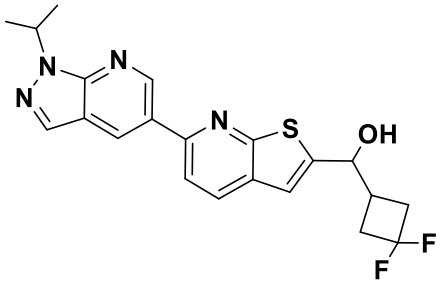
B62



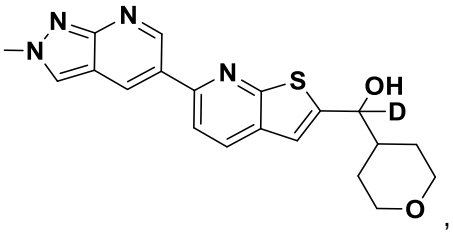
B63



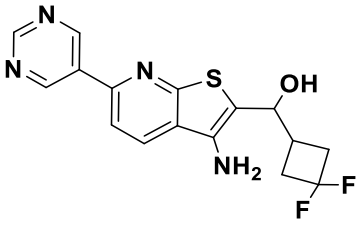
B64



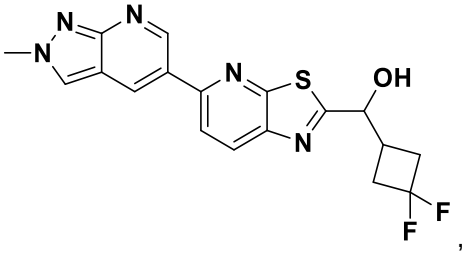
B65



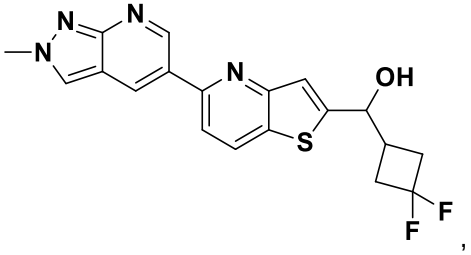
B66



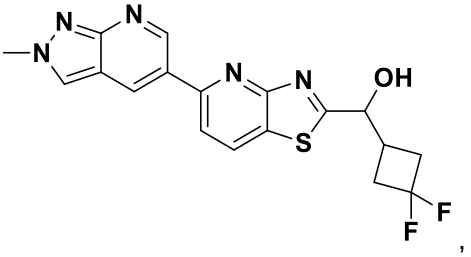
B71



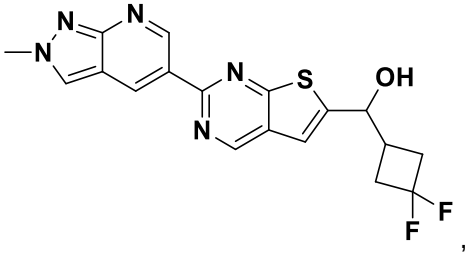
B72



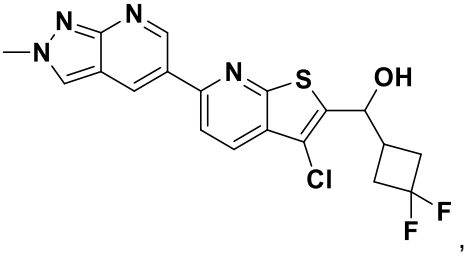
B73



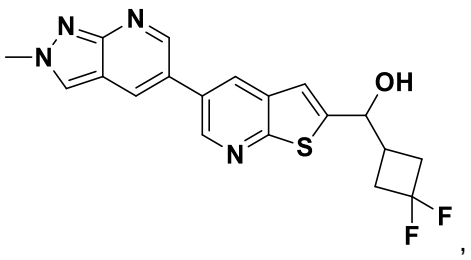
B74



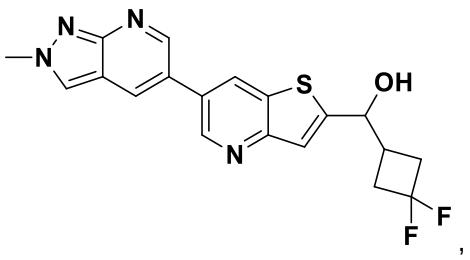
B75



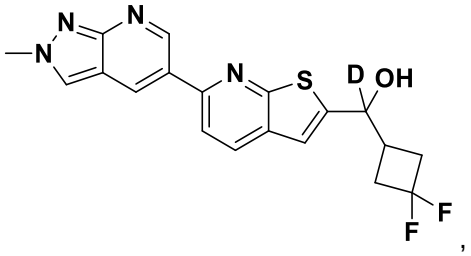
B76



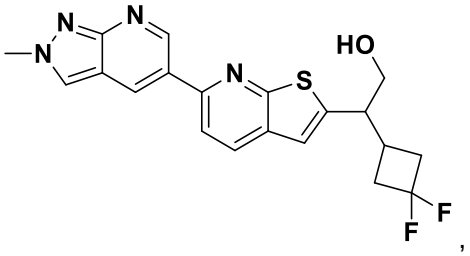
B77,



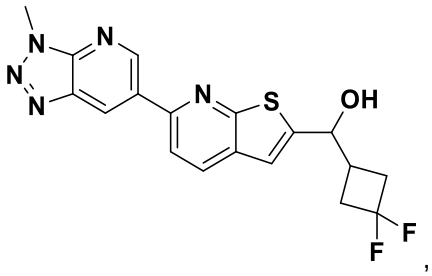
B78,



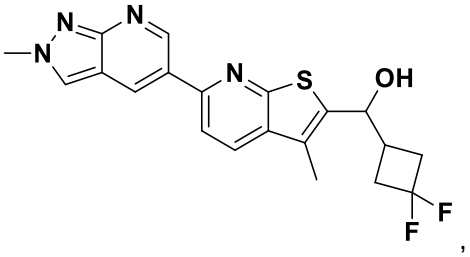
B79,



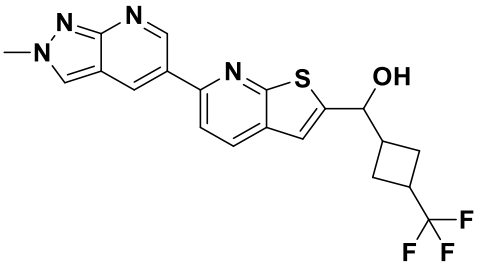
B80,



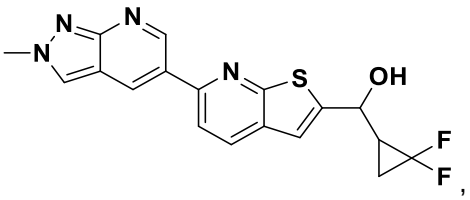
B82,



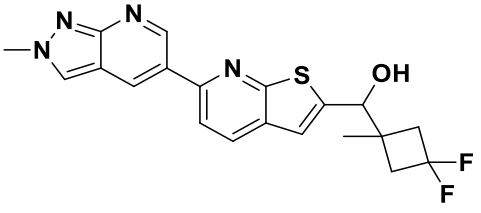
B83,



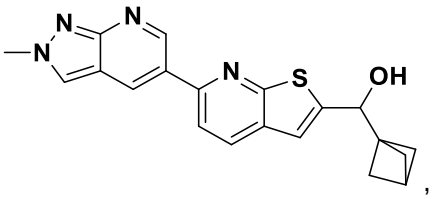
B84,



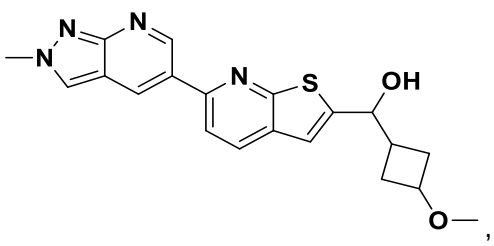
B85,



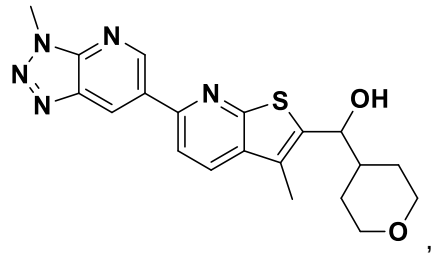
B86,



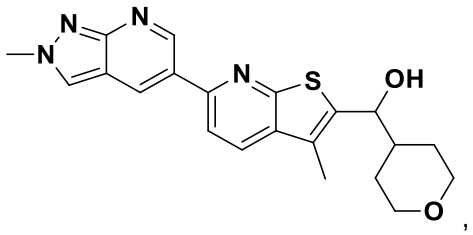
B87,



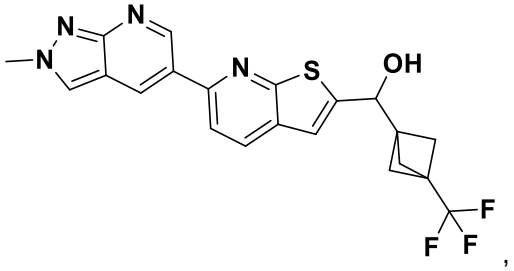
B88



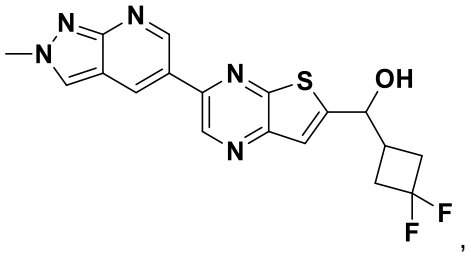
B89



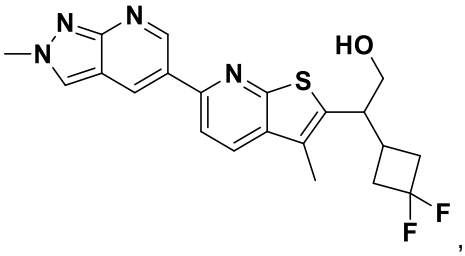
B90



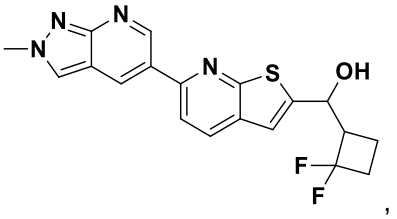
B91



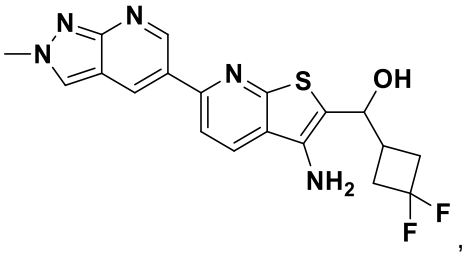
B92



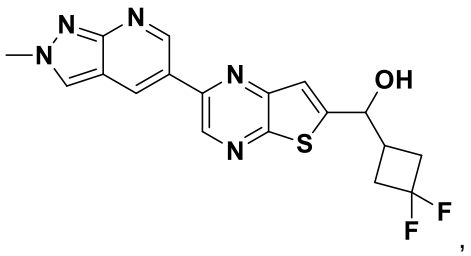
B93



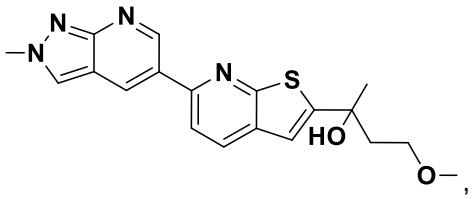
B94



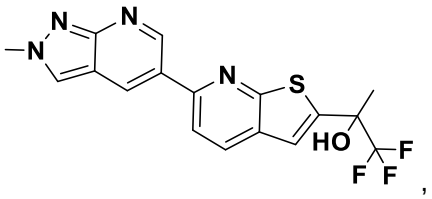
B95



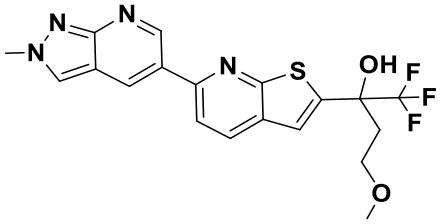
B96



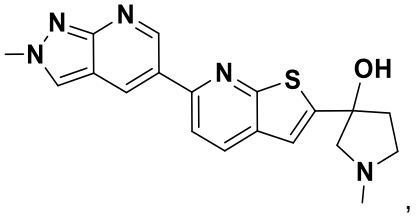
C1



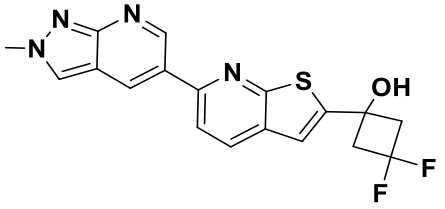
C2



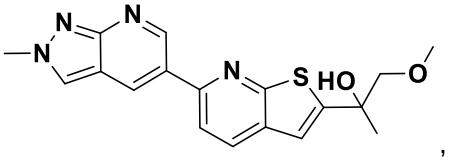
C3



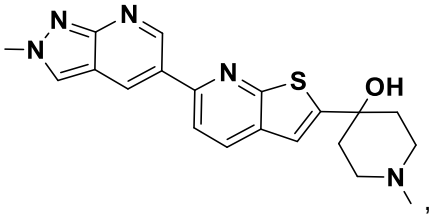
C4



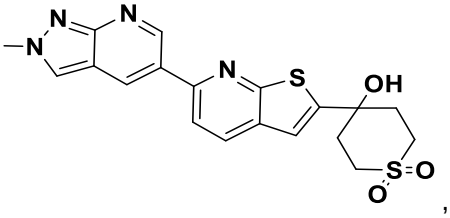
C5



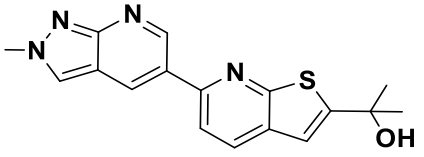
C6



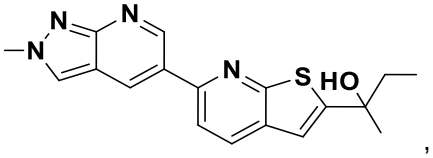
C7



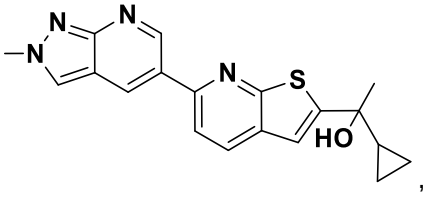
C8



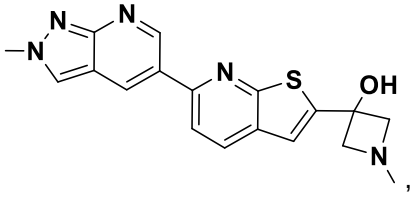
C9



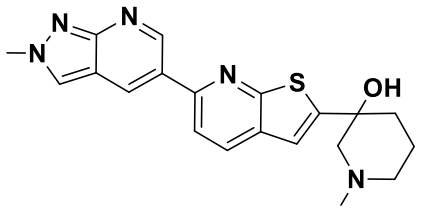
C10



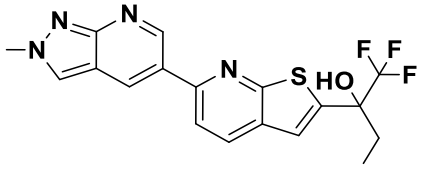
C11



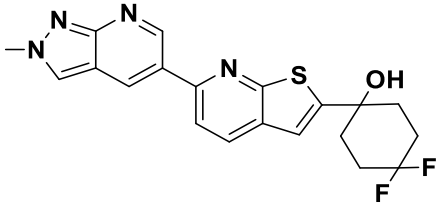
C12



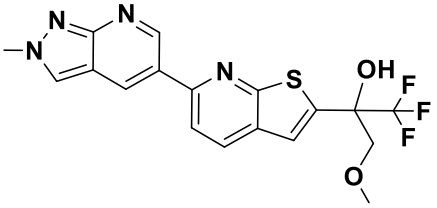
C13



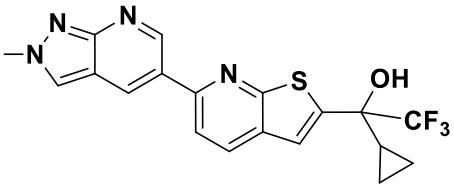
C14



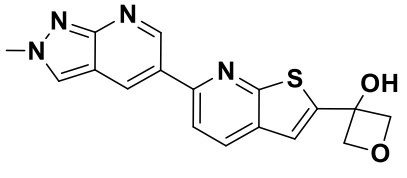
C15



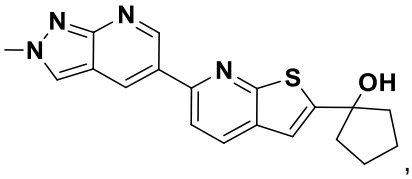
C16



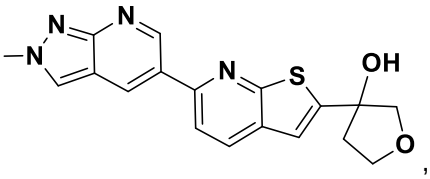
C17



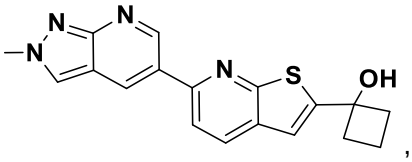
C18



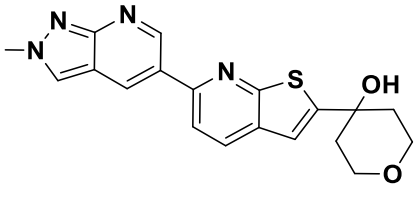
C19



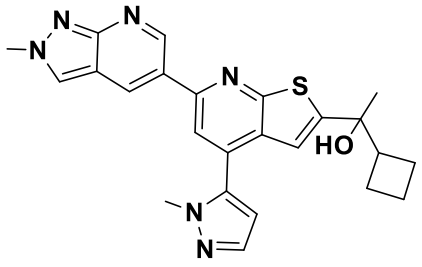
C20



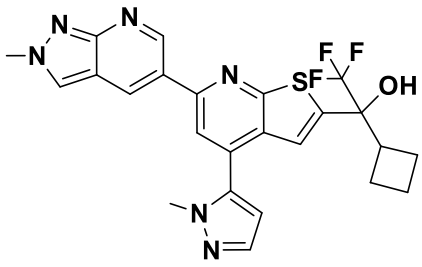
C21



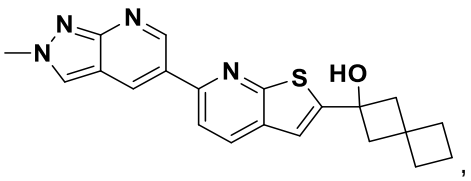
C22



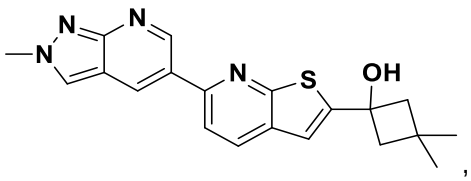
C23



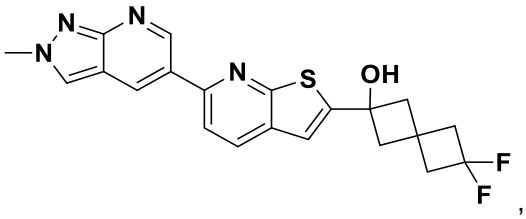
C24



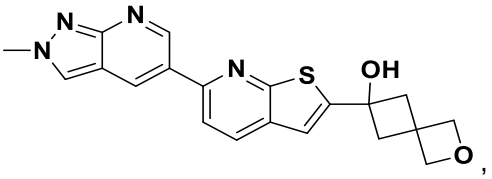
C25



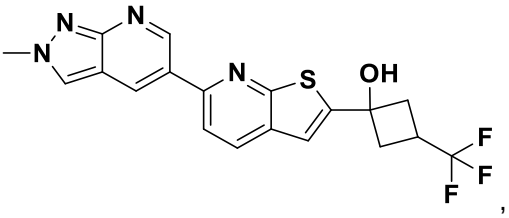
C26



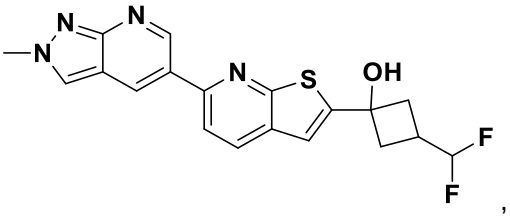
C27



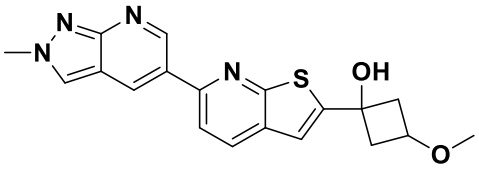
C28



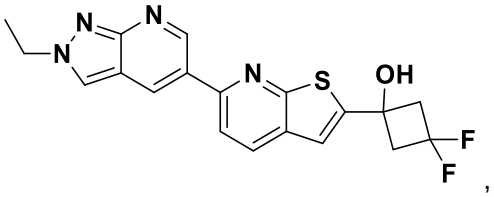
C29



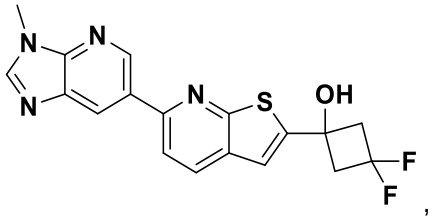
C30



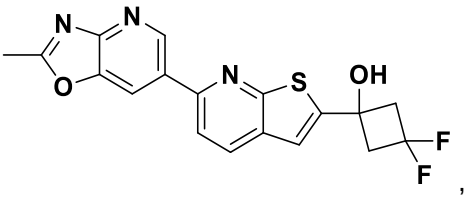
C31



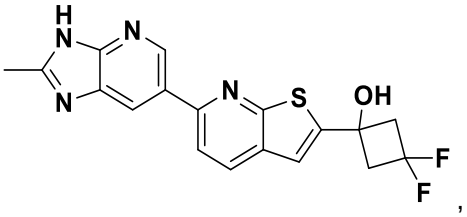
C32



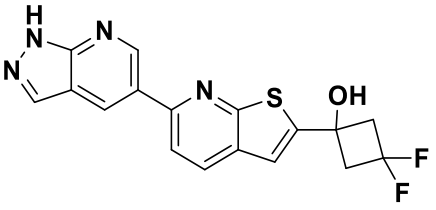
C33



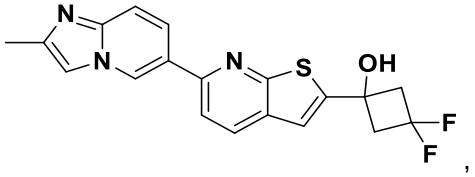
C34



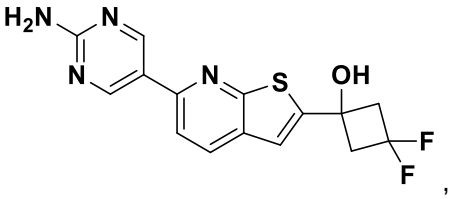
C35



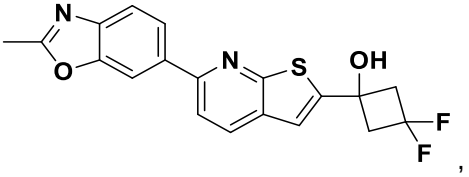
C36



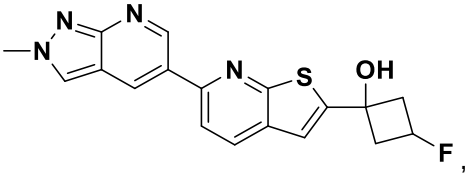
C37



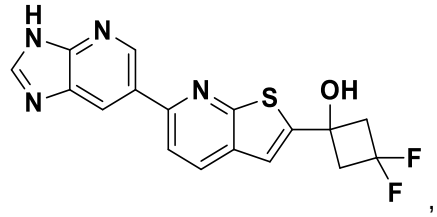
C38



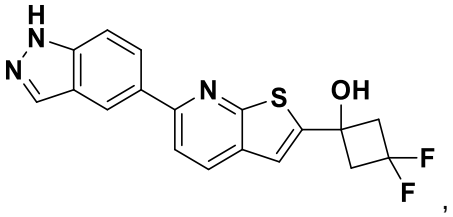
C39



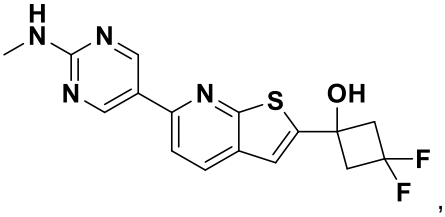
C40



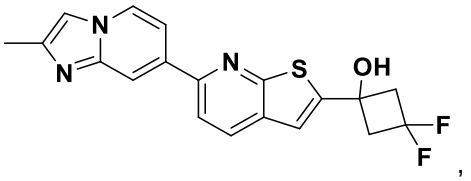
C41



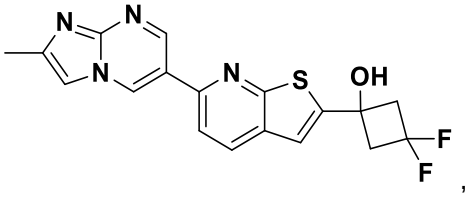
C42



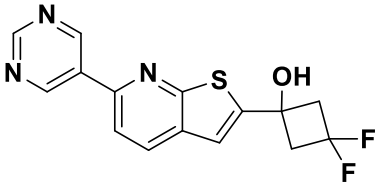
C43



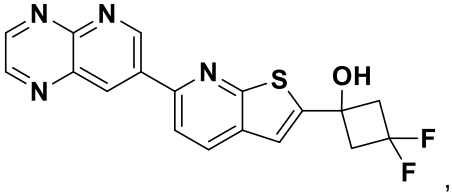
C44



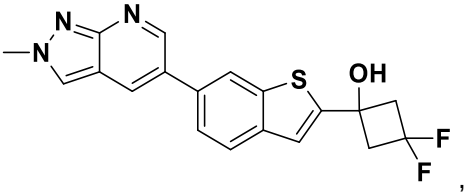
C45



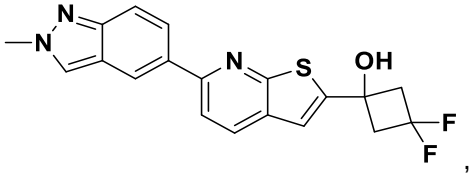
C46



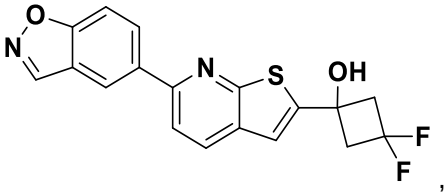
C47



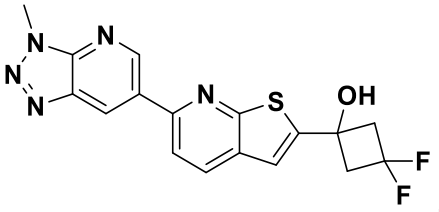
C48



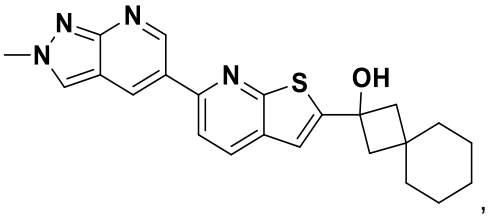
C49



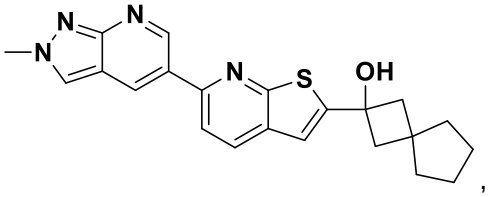
C50



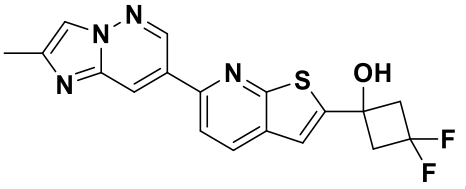
C51



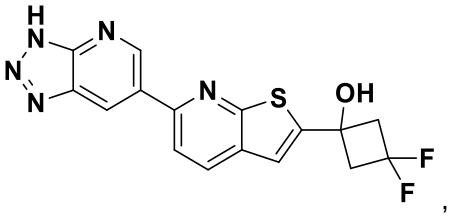
C52



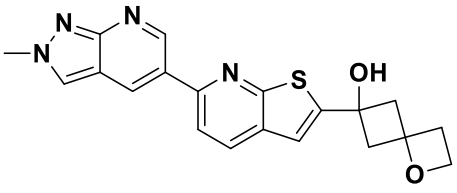
C53



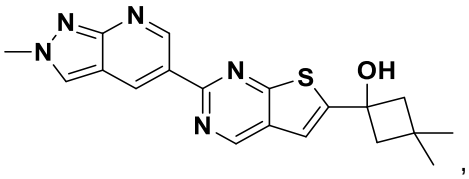
C54



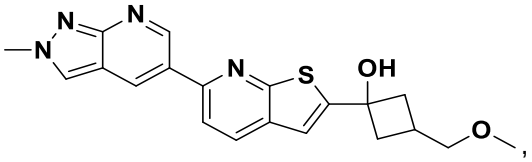
C55



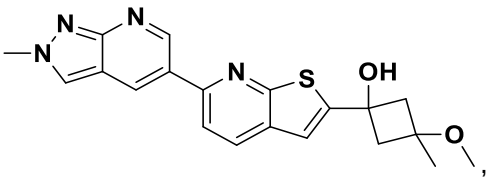
C56



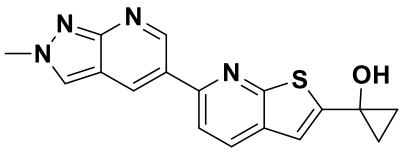
C57



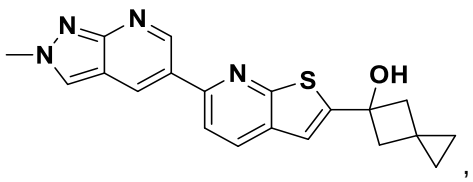
C58



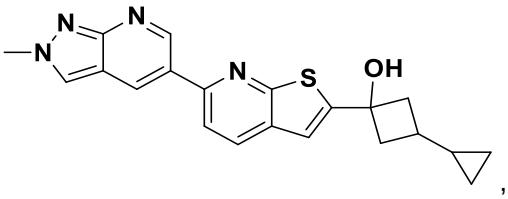
C59



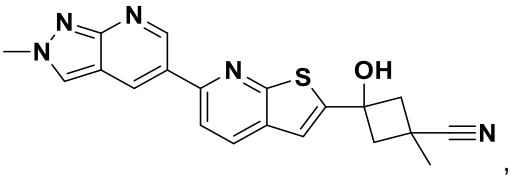
C60



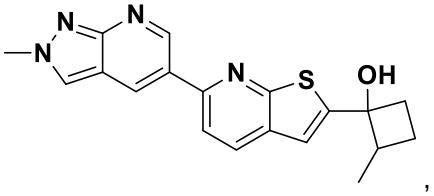
C61



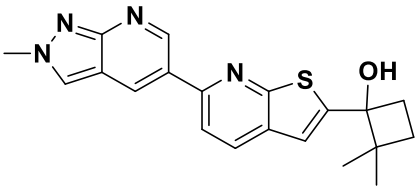
C62



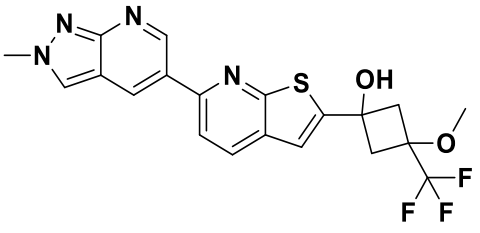
C63



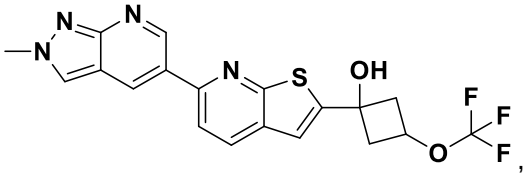
C64



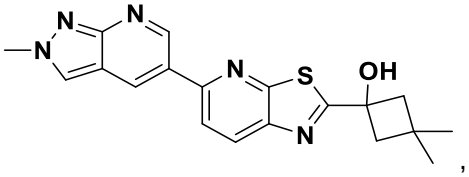
C65



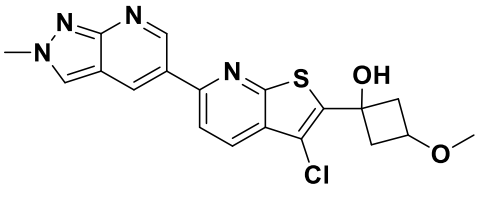
C66



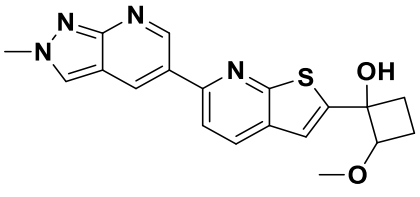
C67



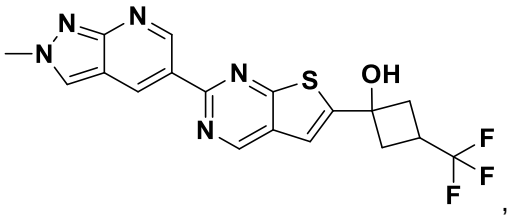
C68



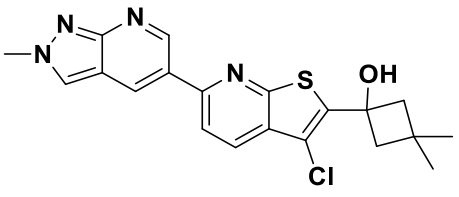
C69



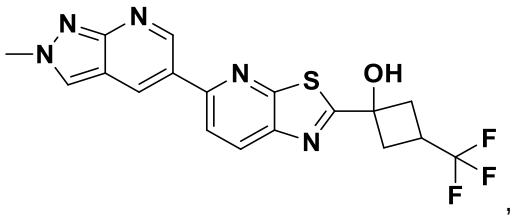
C70



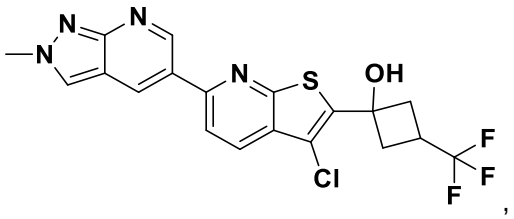
C71



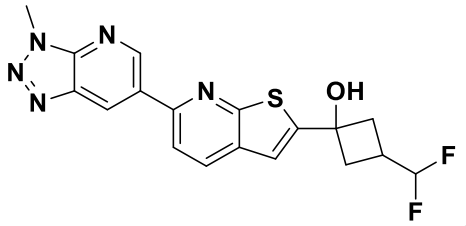
C73



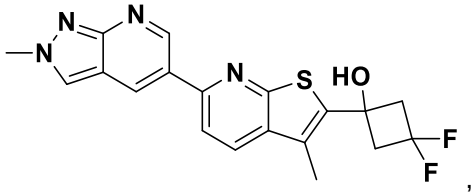
C74



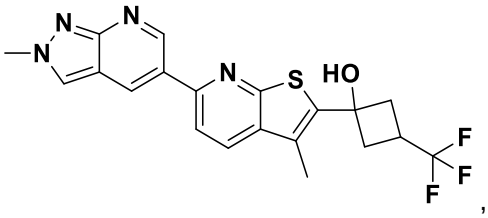
C75



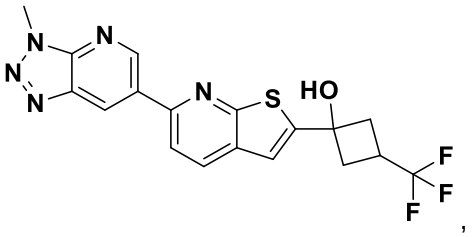
C76



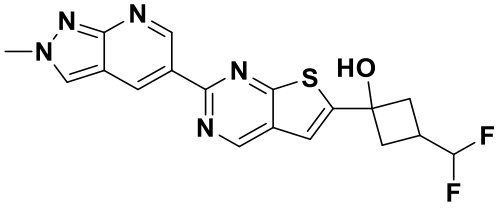
C77



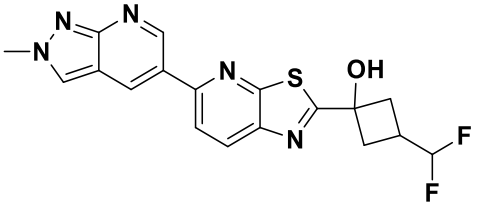
C78



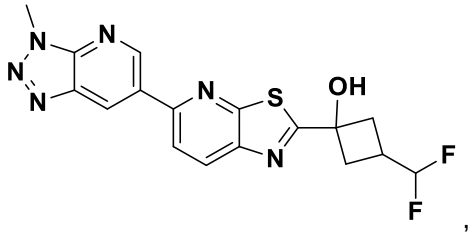
C79



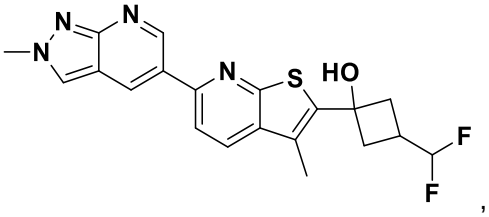
C80



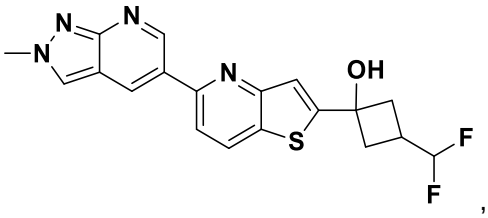
C81



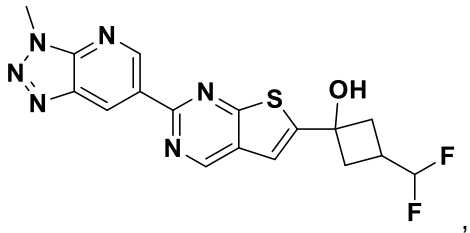
C82



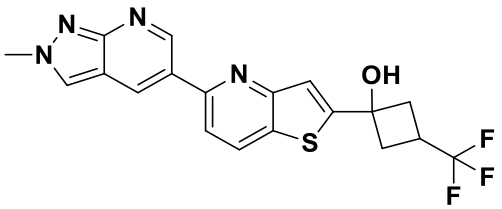
C83



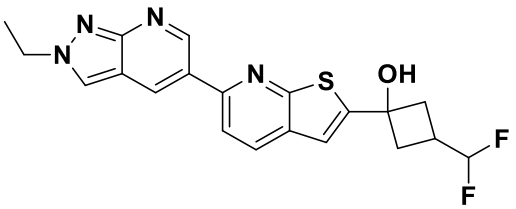
C84



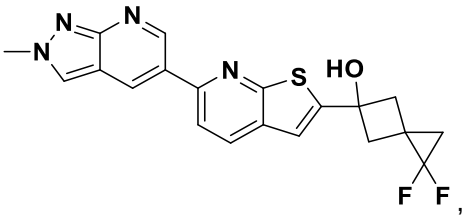
C85



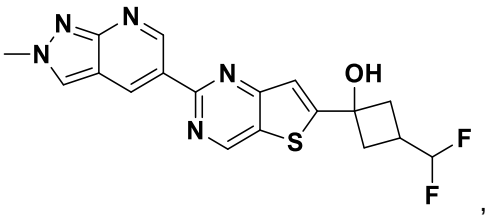
C86



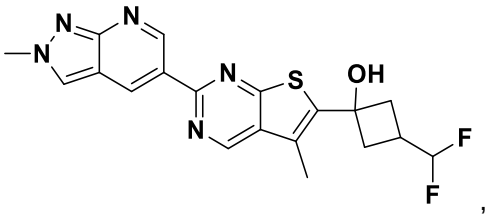
C87



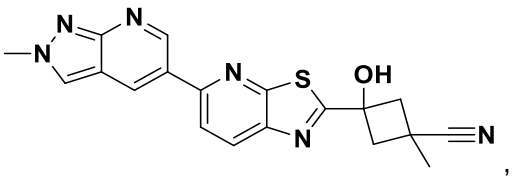
C88



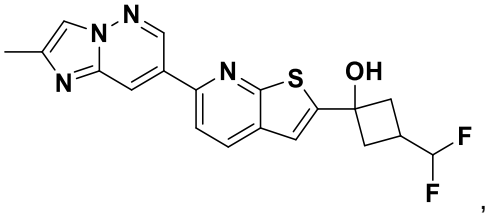
C89



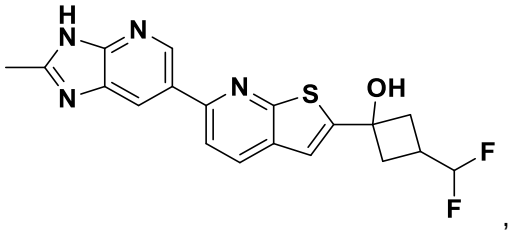
C90



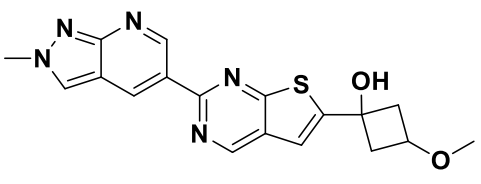
C91



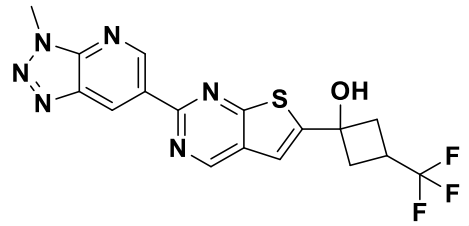
C92



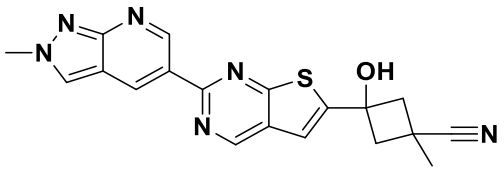
C93



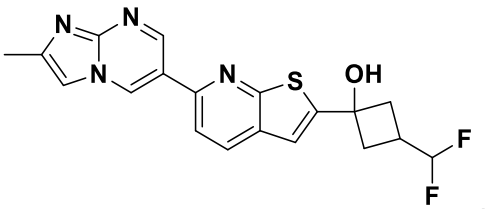
C94



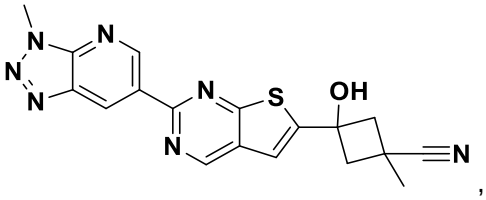
C95



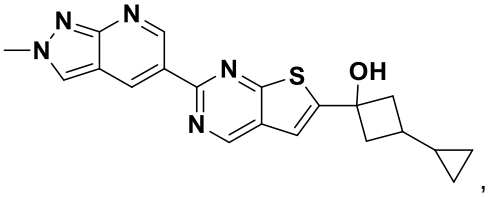
C96



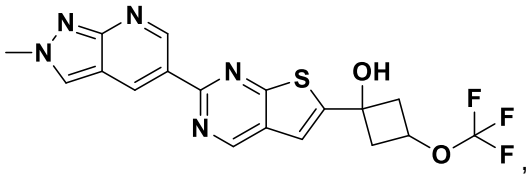
C97



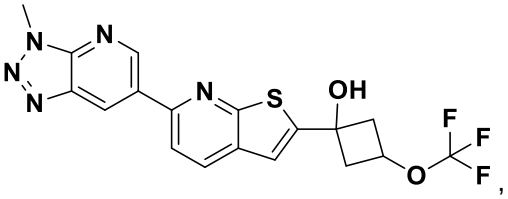
C98



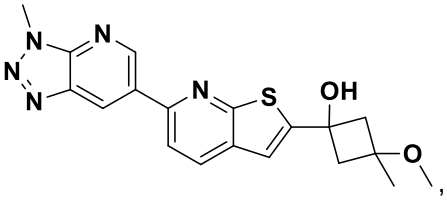
C99



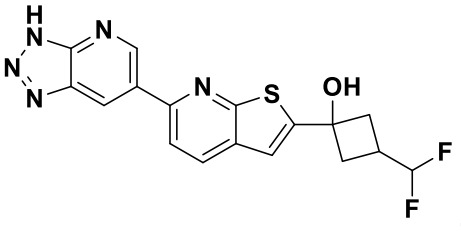
C100



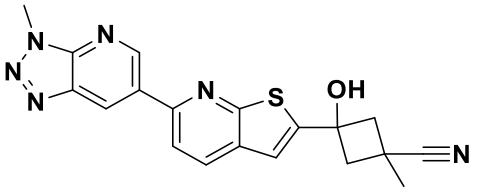
C101



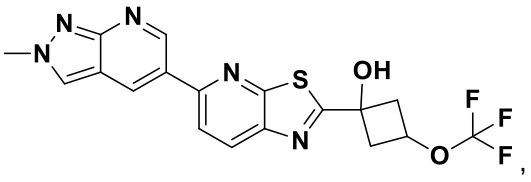
C102



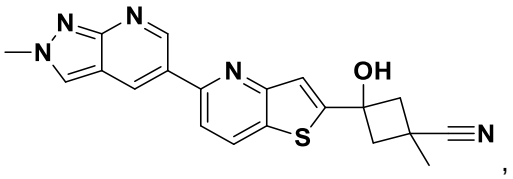
C103



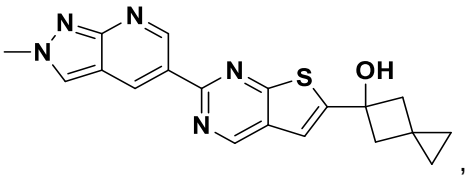
C104



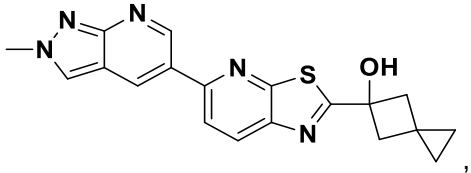
C105



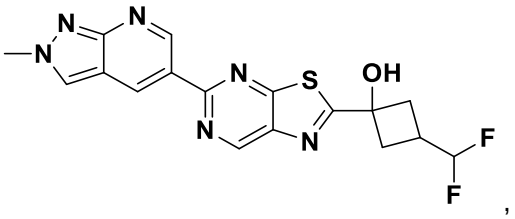
C106



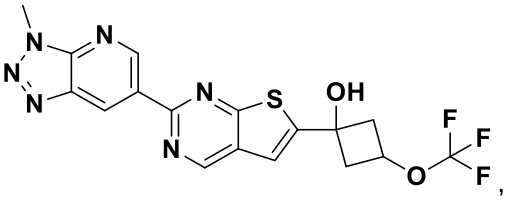
C107



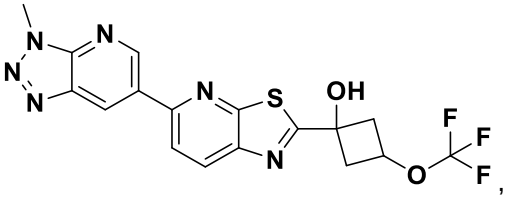
C108



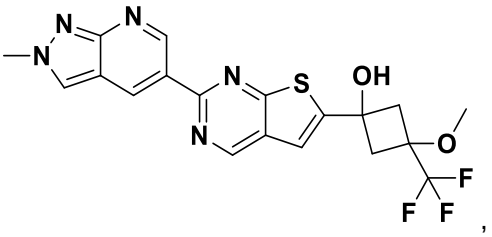
C109



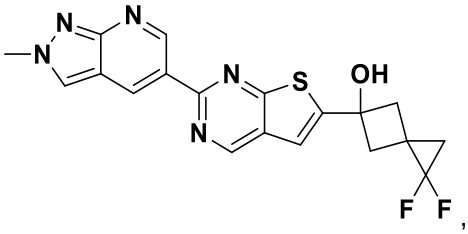
C111



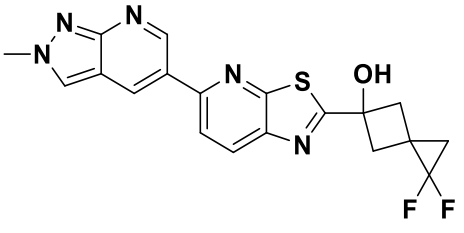
C112



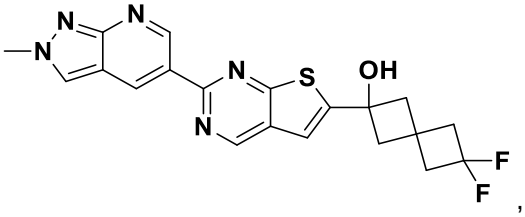
C113



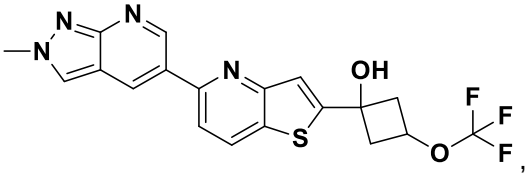
C114



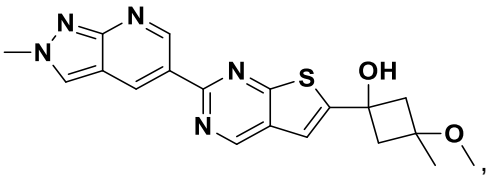
C115



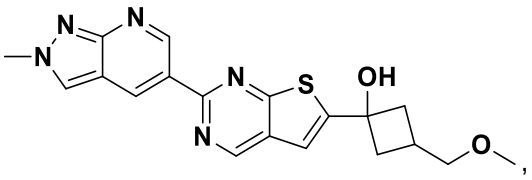
C116



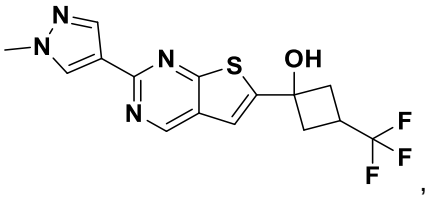
C117



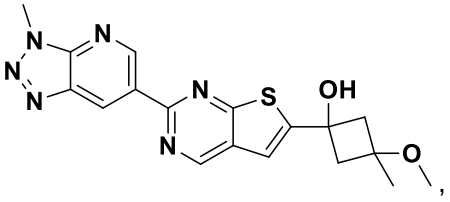
C118



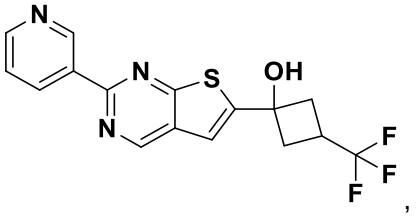
C119



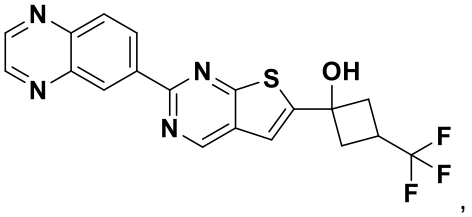
C120



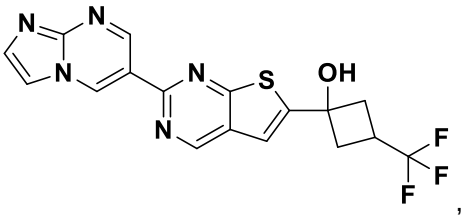
C121



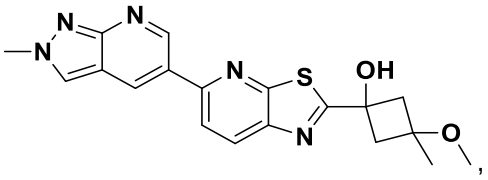
C122



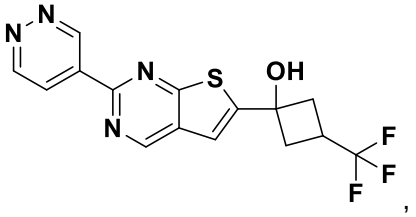
C123



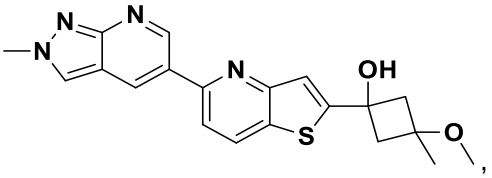
C124



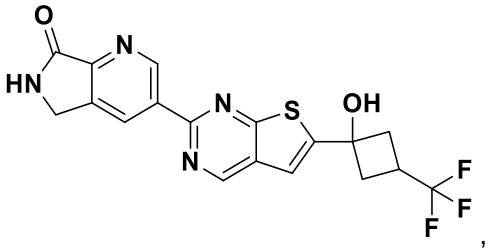
C125



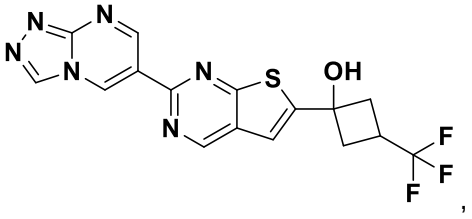
C126



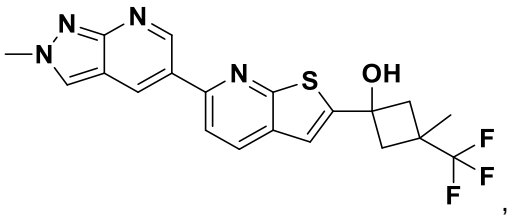
C127



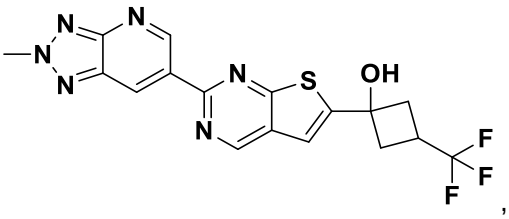
C128



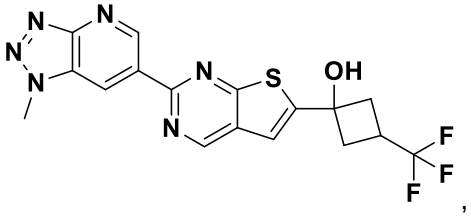
C129



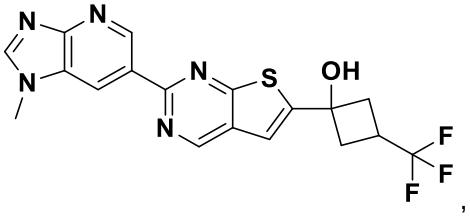
C130



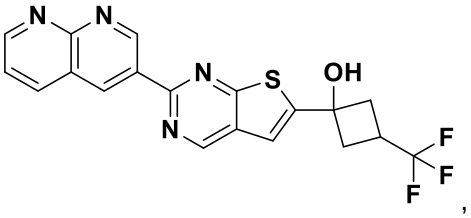
C131



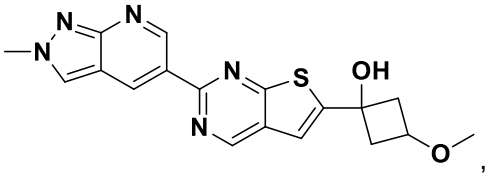
C132



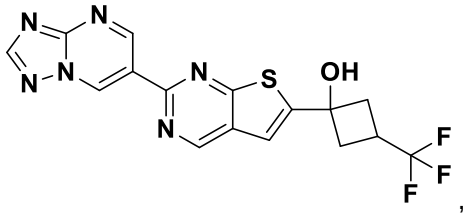
C133



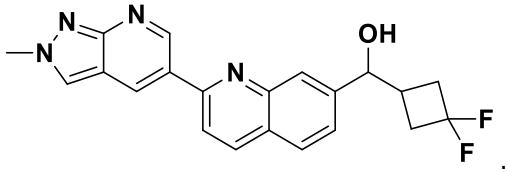
C134



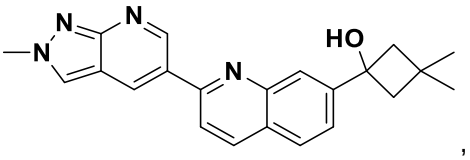
C136



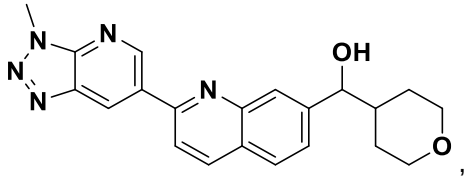
C137



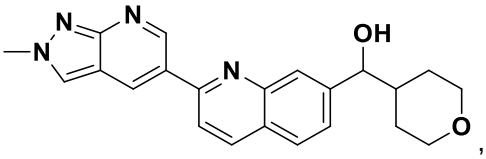
D1



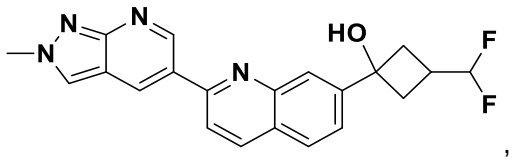
D2



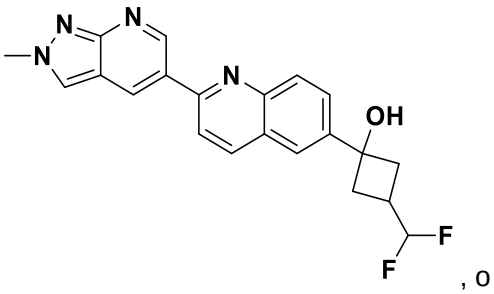
D3



D4

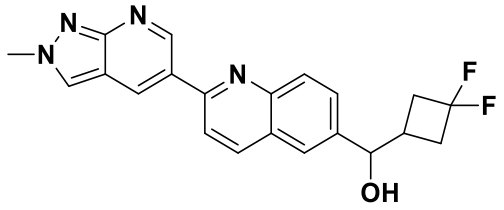


,



, o

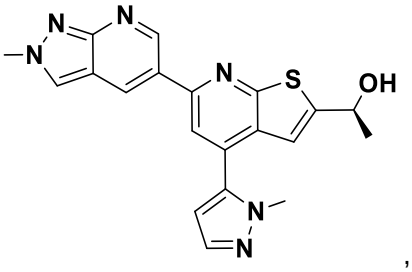
D5 D6



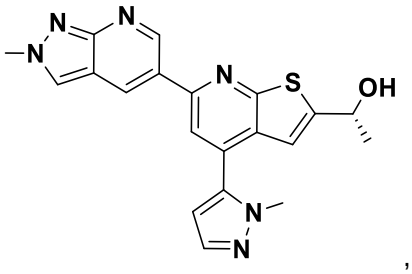
.

D7

En el presente documento se proporciona como Realización 287 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:

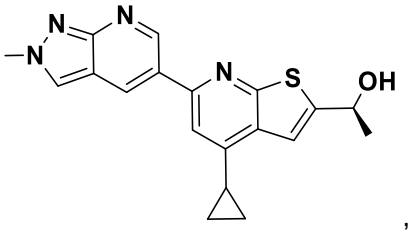


,

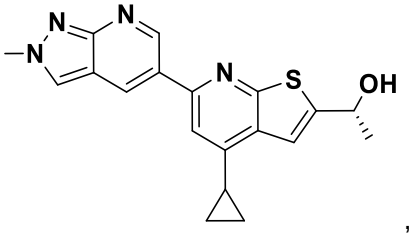


,

B6S B6R

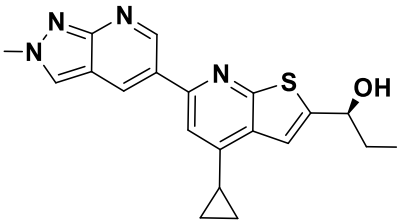


,

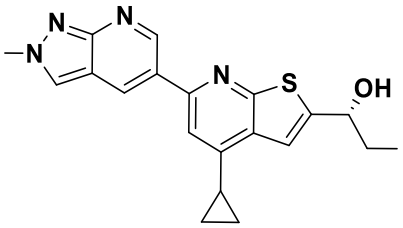


,

B11S B11R

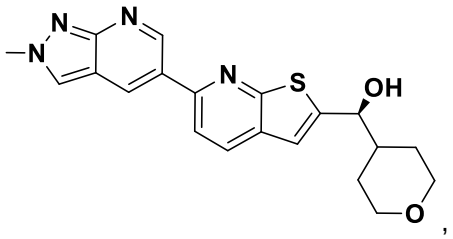


,

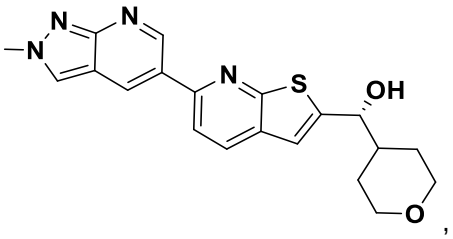


,

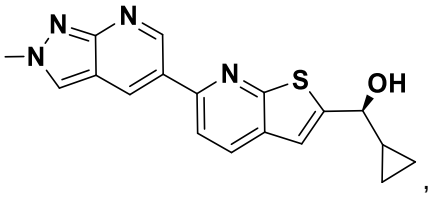
B13S B13R



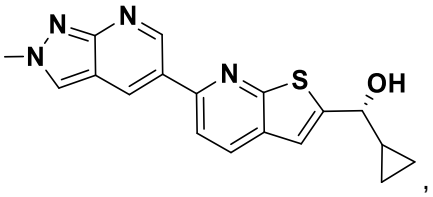
B15S,



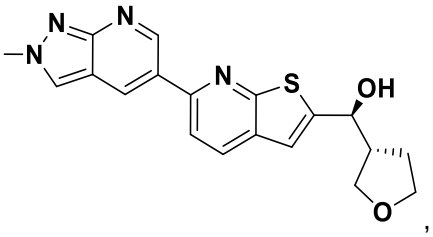
B15R,



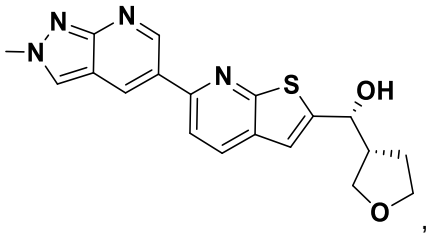
B16S,



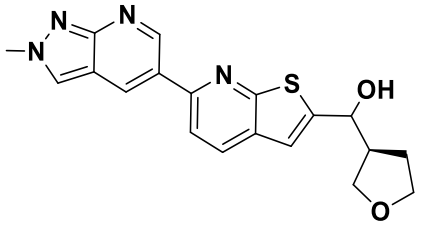
B16R,



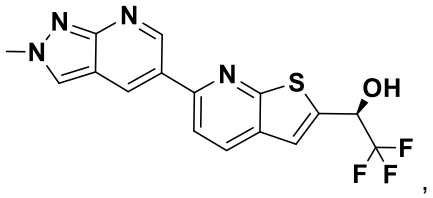
B19SR,



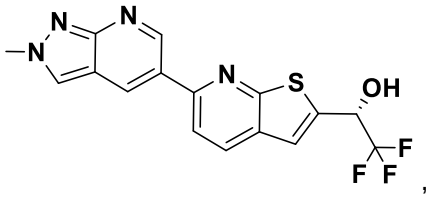
B19RR,



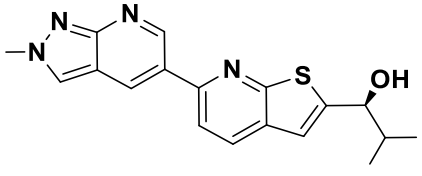
B19(SR)S,



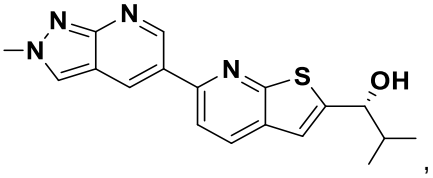
B23S,



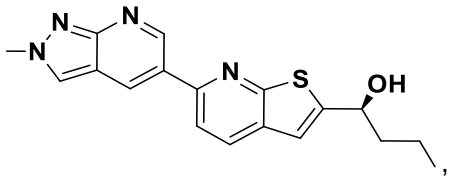
B23R,



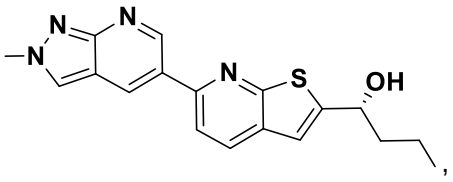
B24S,



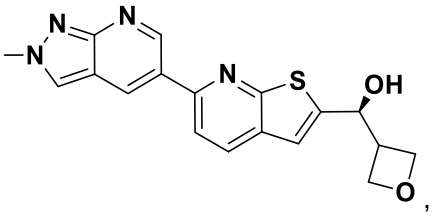
B24R,



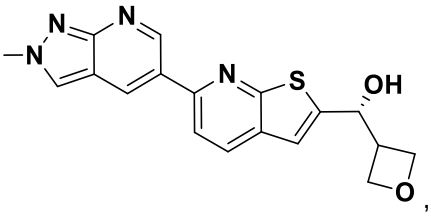
B27S



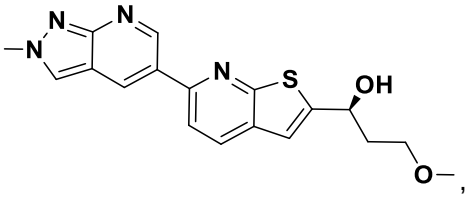
B27R



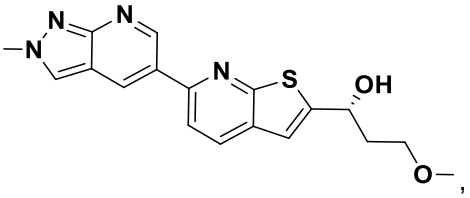
B28S



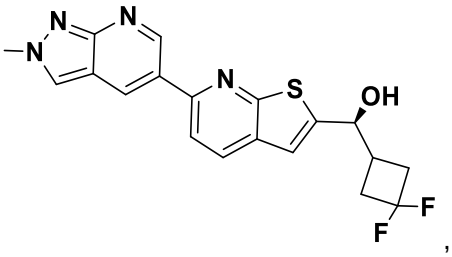
B28R



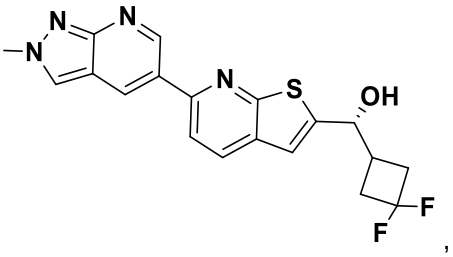
B29S



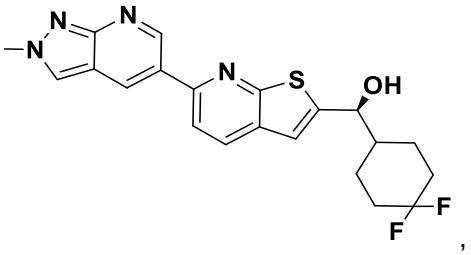
B29R



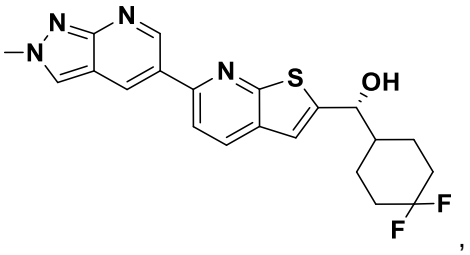
B30S



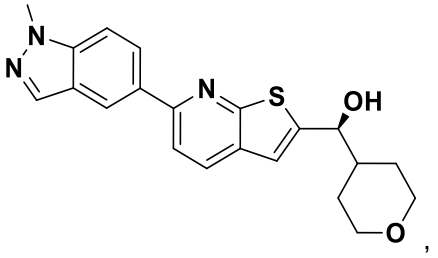
B30R



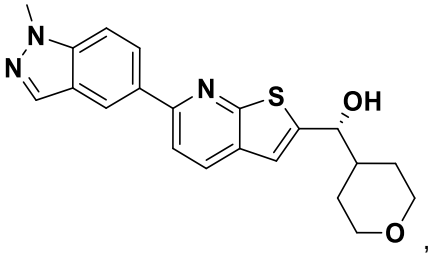
B31S



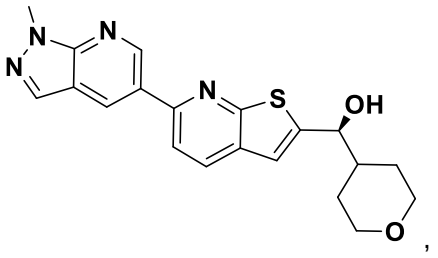
B31R



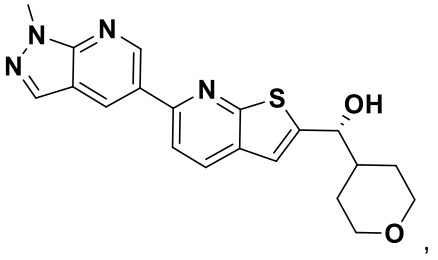
B34S



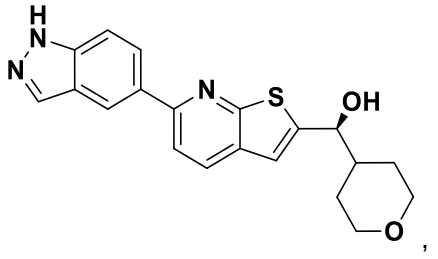
B34R



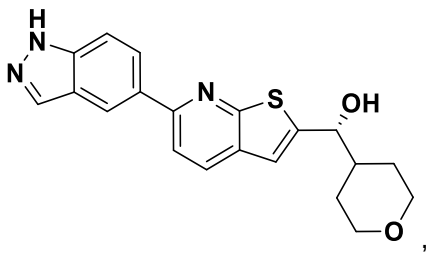
B35S



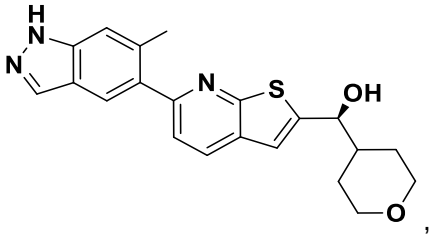
B35R



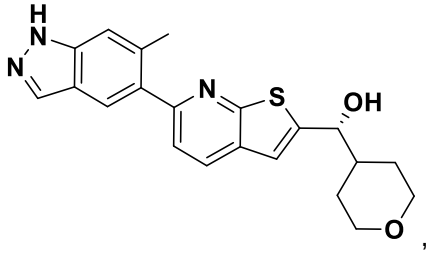
B37S



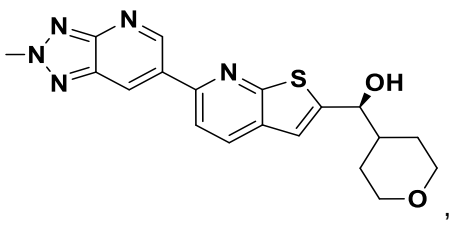
B37R



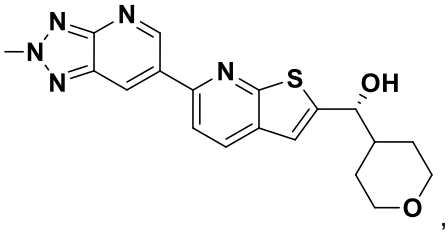
B38S



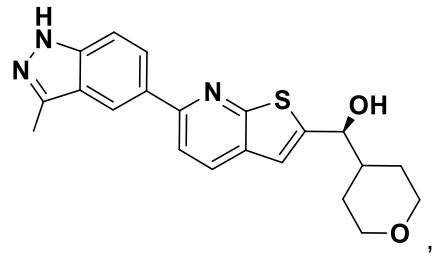
B38R



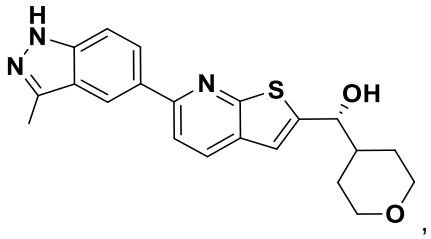
B39S



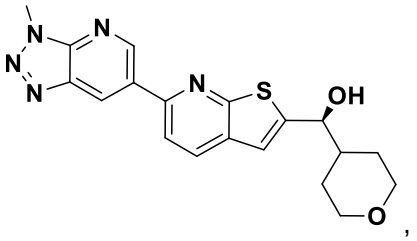
B39R



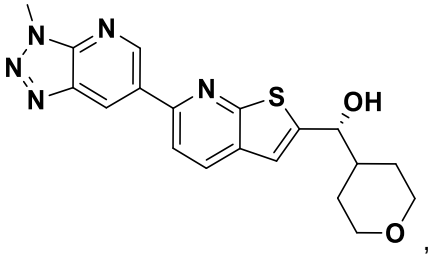
B40S



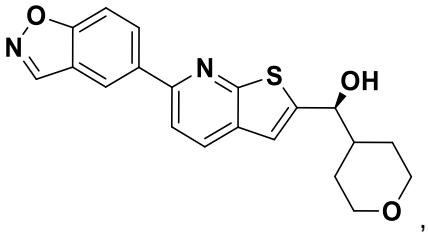
B40R



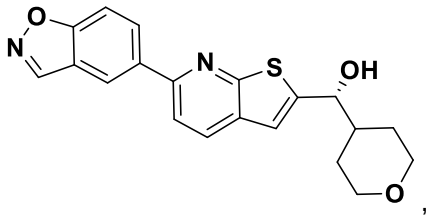
B41S



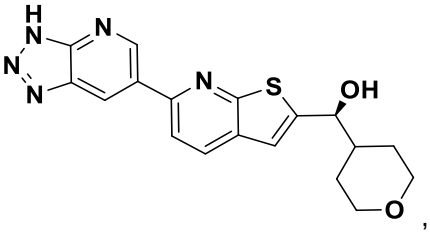
B41R



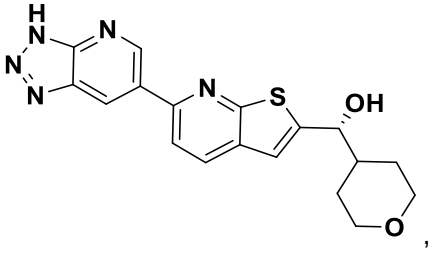
B43S



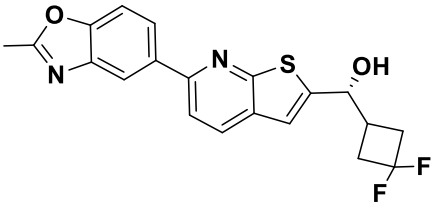
B43R



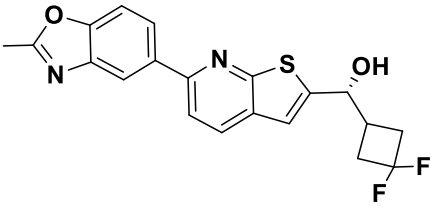
B44S



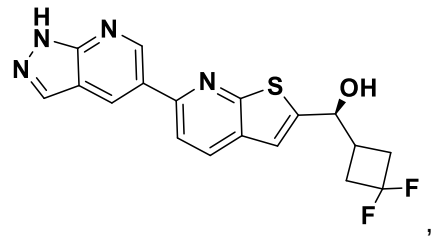
B44R



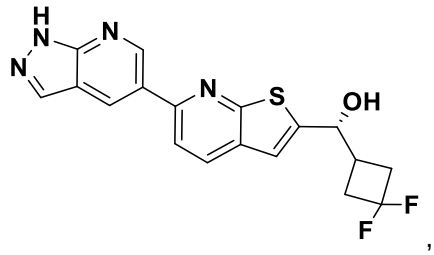
B46S



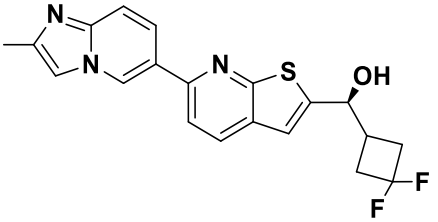
B46R



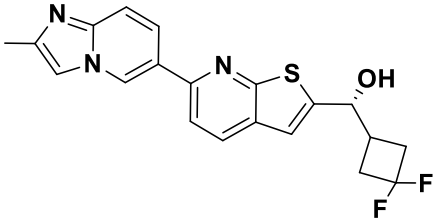
B47S



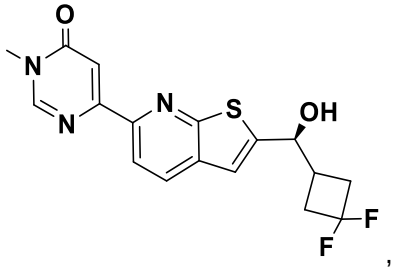
B47R



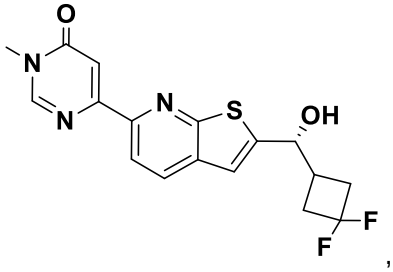
B48S



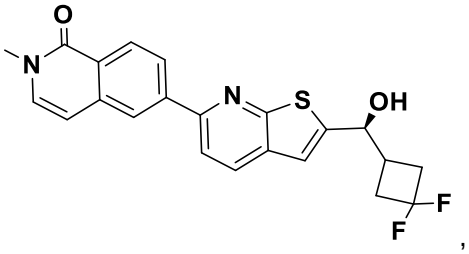
B48R



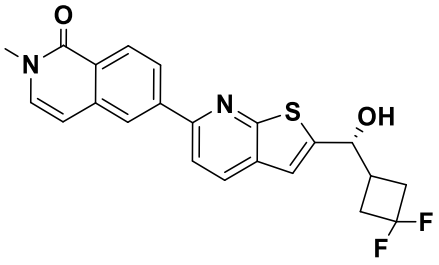
B49S



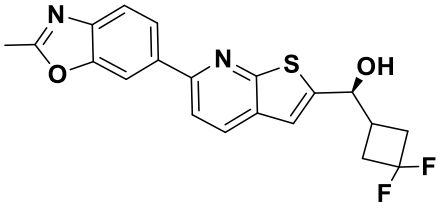
B49R



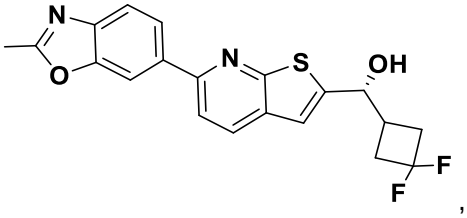
B50S



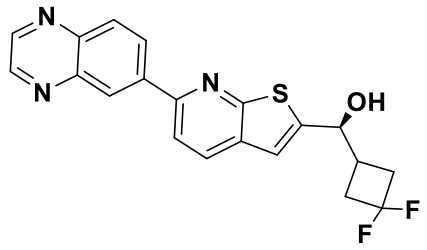
B50R



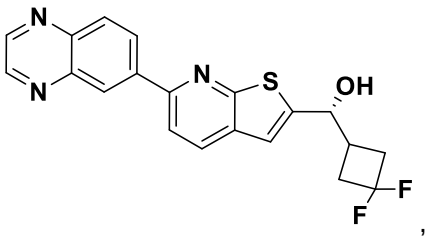
B51S



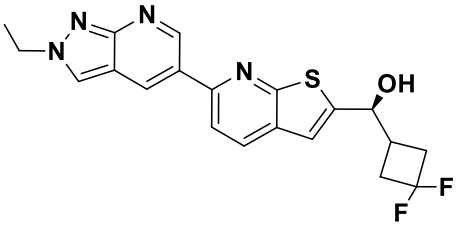
B51R



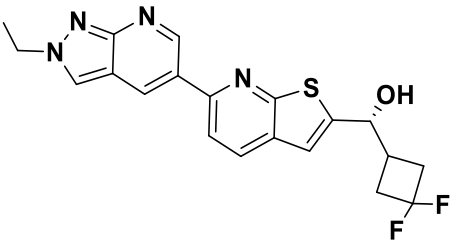
B52S



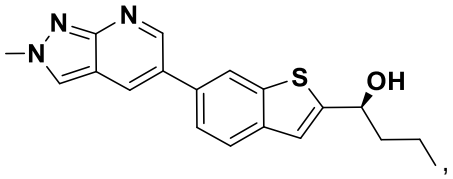
B52R



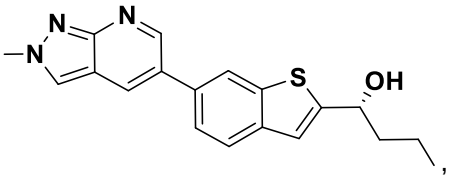
B53S



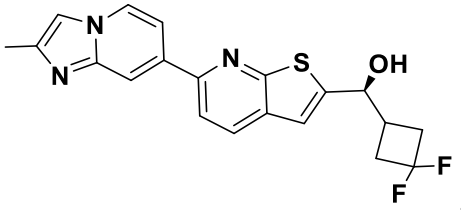
B53R



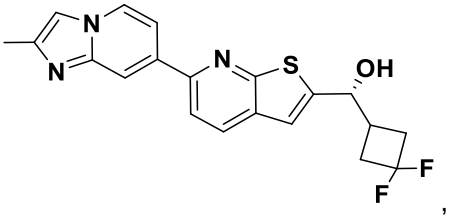
B54S



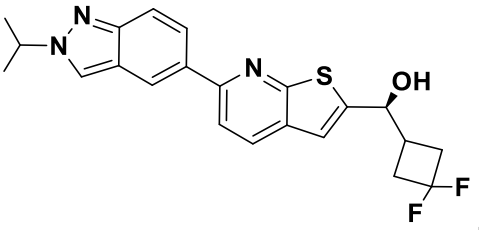
B54R



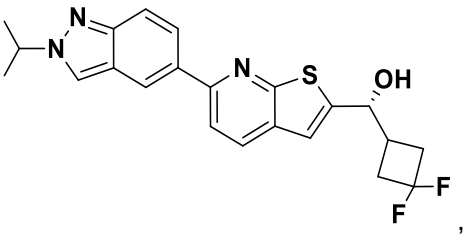
B55S



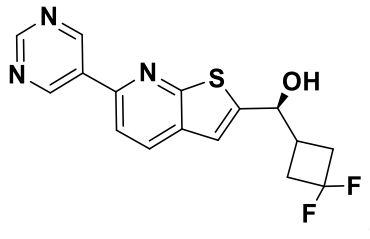
B55R



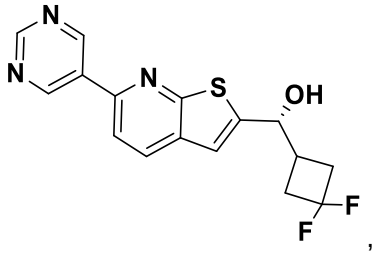
B56S



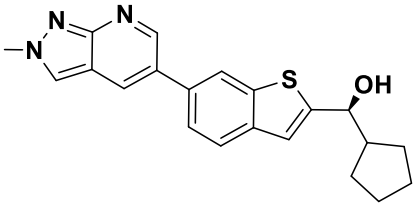
B56R



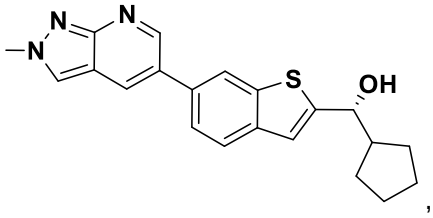
B57S



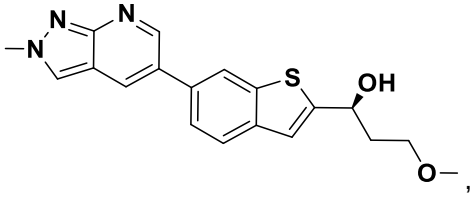
B57R



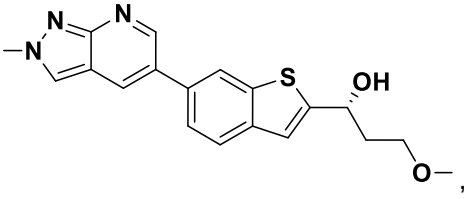
B58S



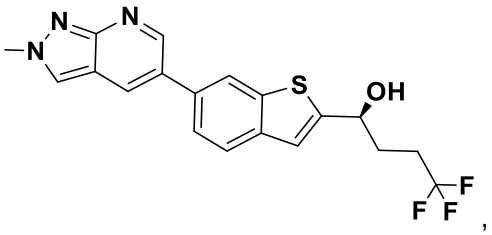
B58R



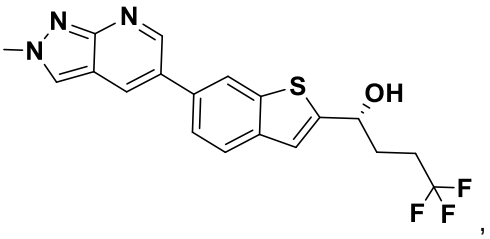
B59S



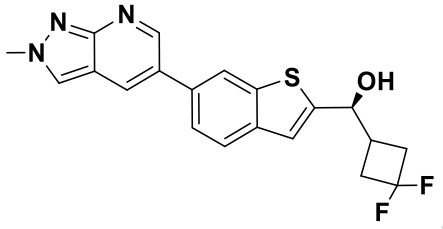
B59R



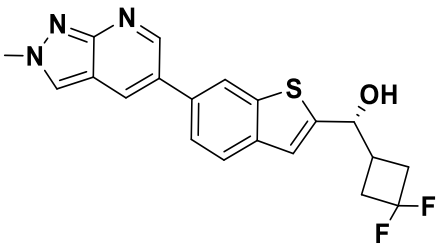
B60S



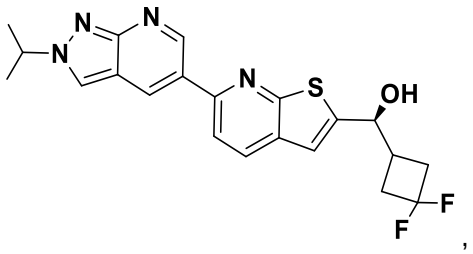
B60R



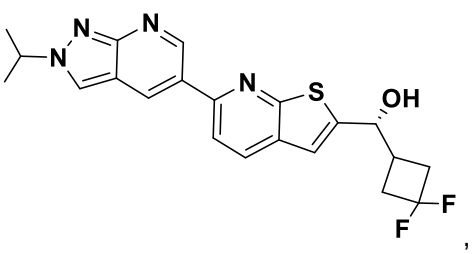
B61S



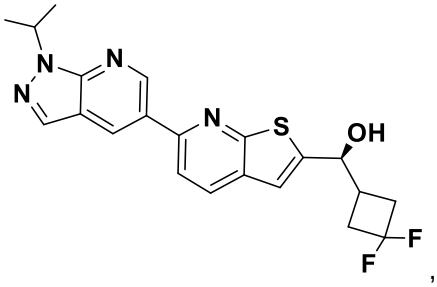
B61R



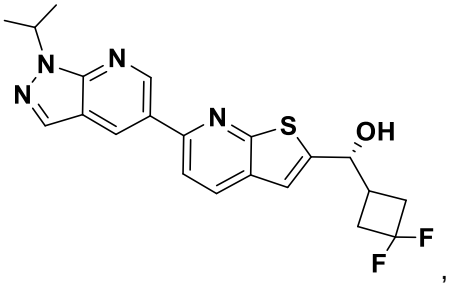
B64S



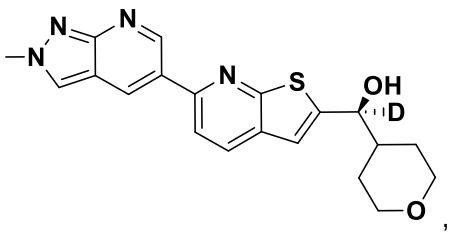
B64R



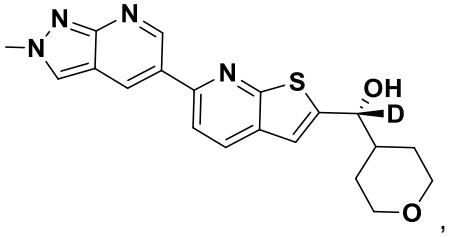
B65S



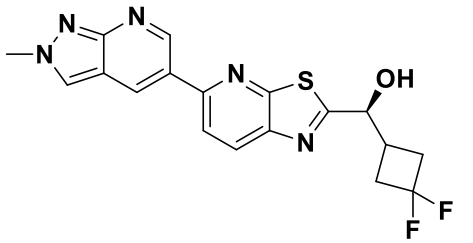
B65R



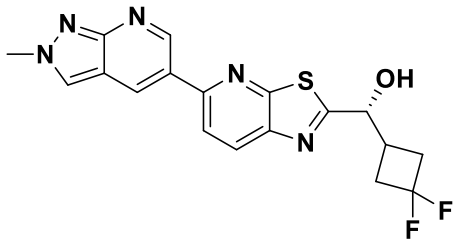
B66S



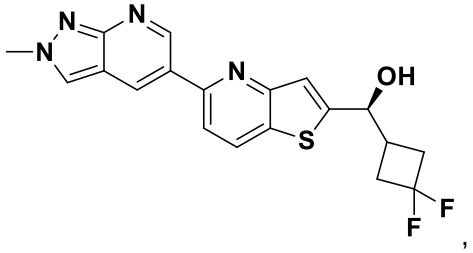
B66R



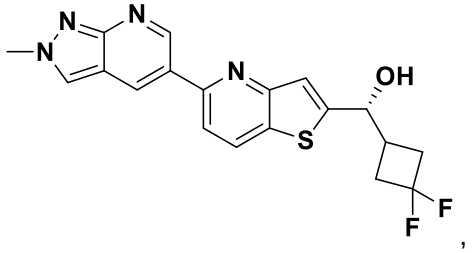
B72S



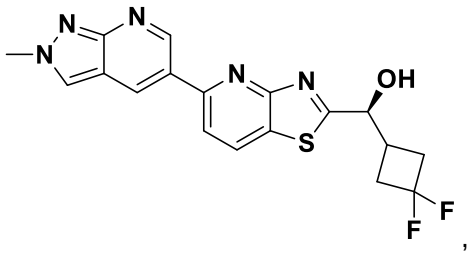
B72R



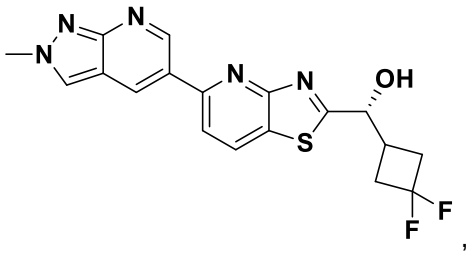
B73S



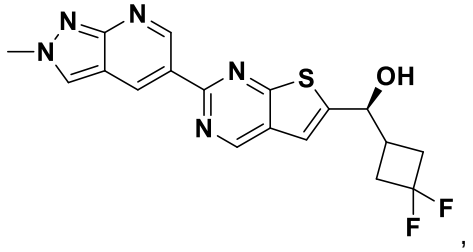
B73R



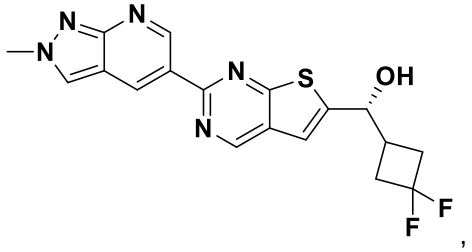
B74S



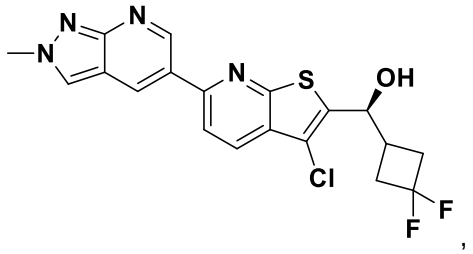
B74R



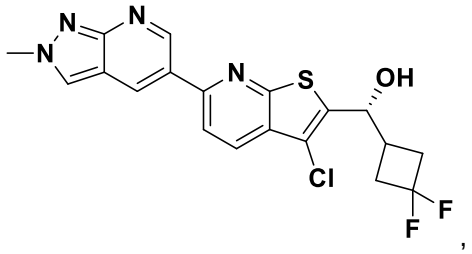
B75S



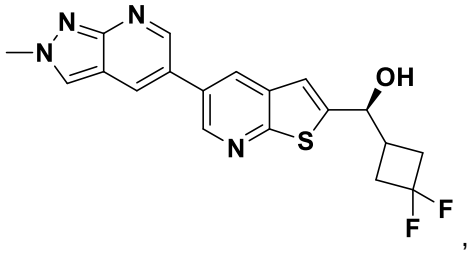
B75R



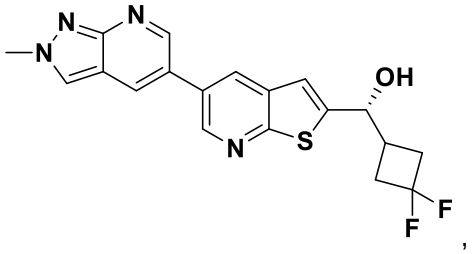
B76S



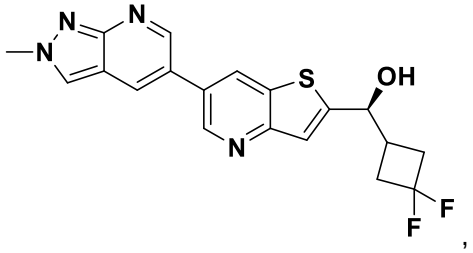
B76R



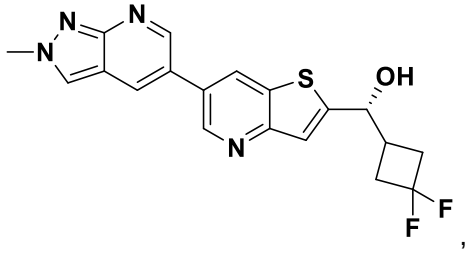
B77S



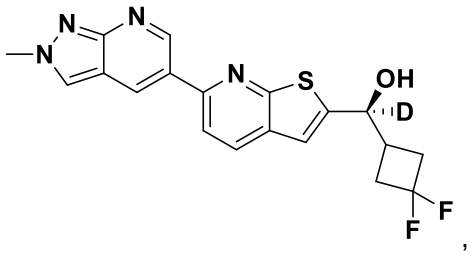
B77R



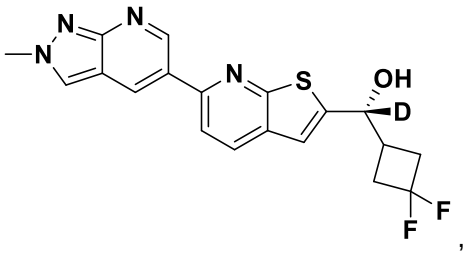
B78S



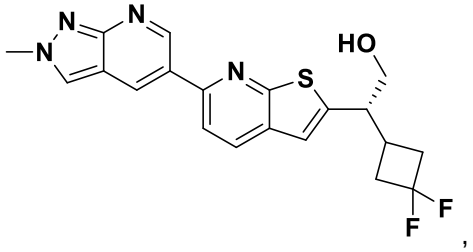
B78R



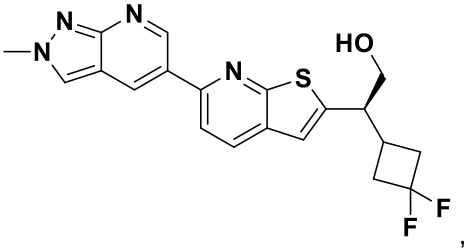
B79S



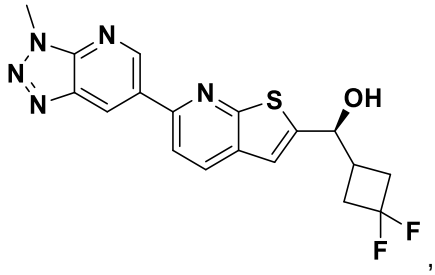
B79R



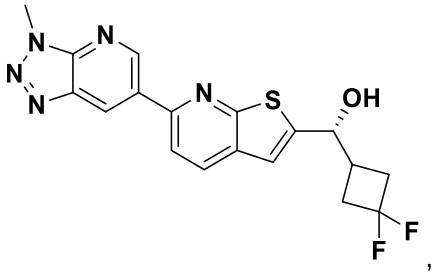
B80S



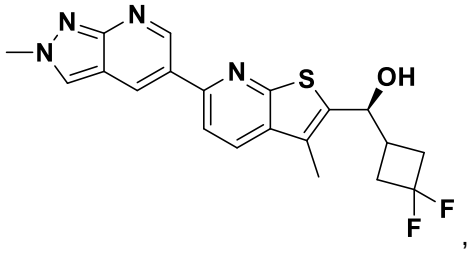
B80R



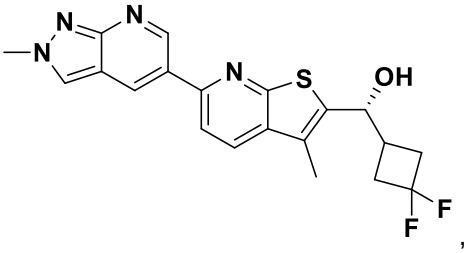
B82S



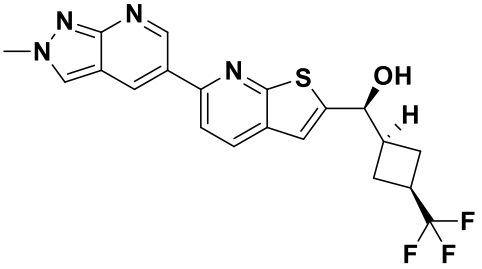
B82R



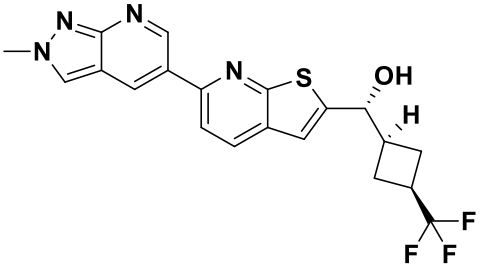
B83S



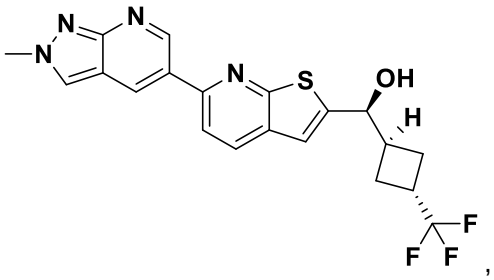
B83R



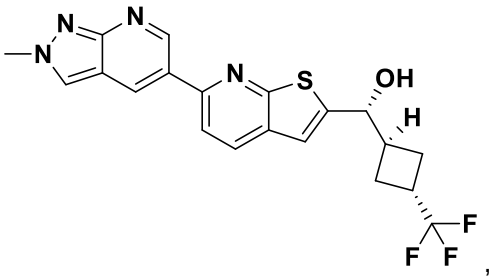
B84SC



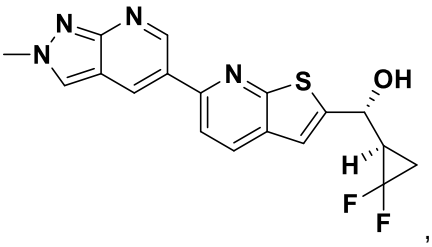
B84RC



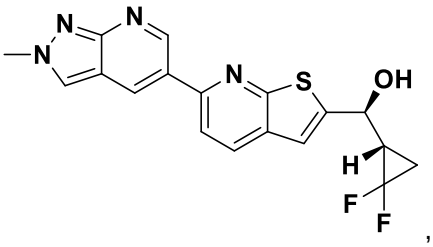
B84ST



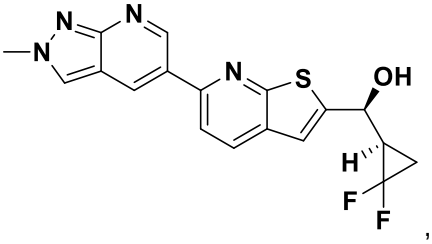
B84RT



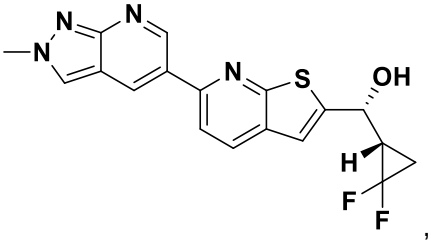
B85RR



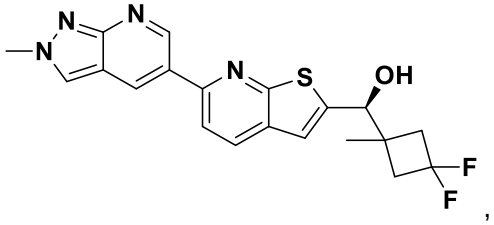
B85SS



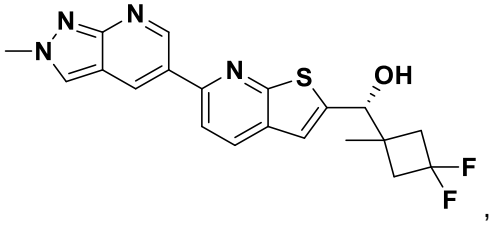
B85SR



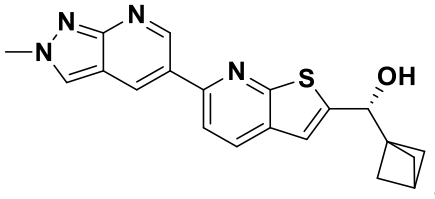
B85RS



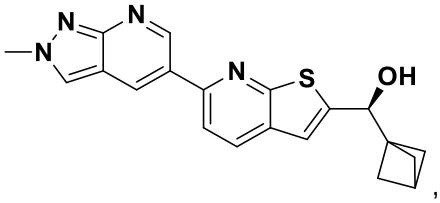
B86S



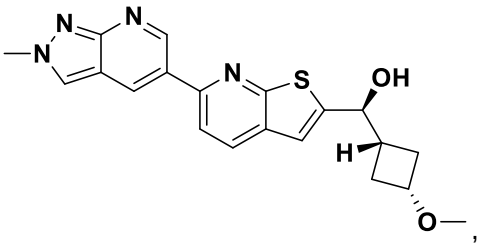
B86R



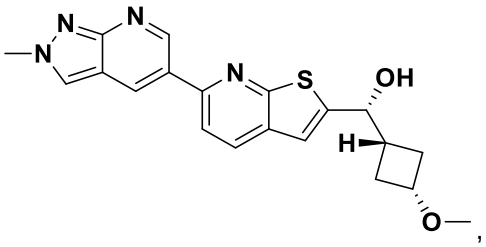
B87R



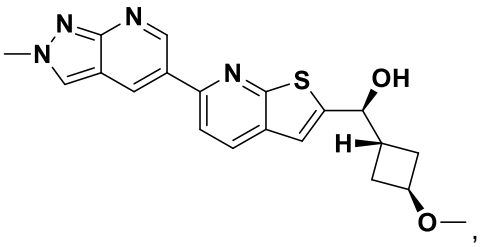
B87S



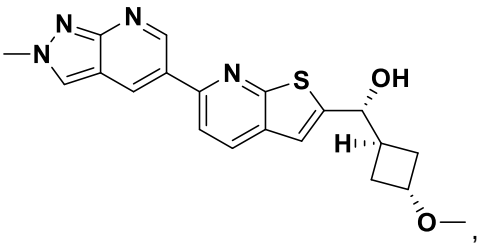
B88SC



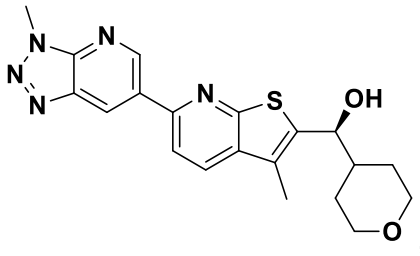
B88RC



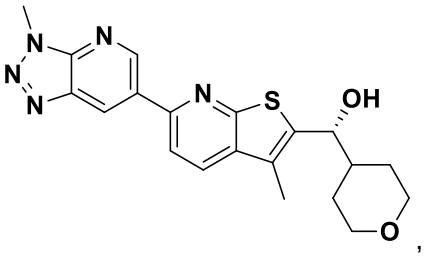
B88ST



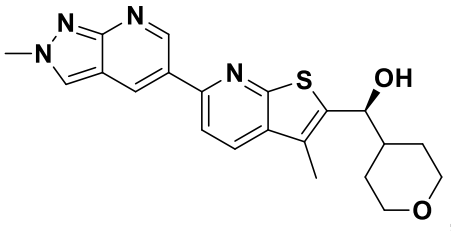
B88RT



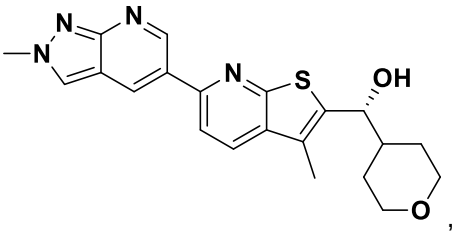
B89S



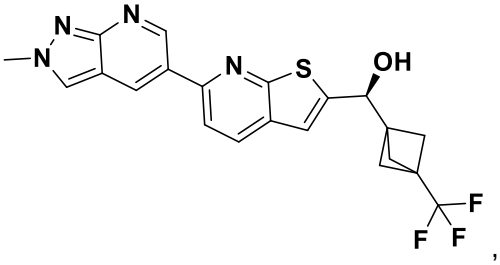
B89R



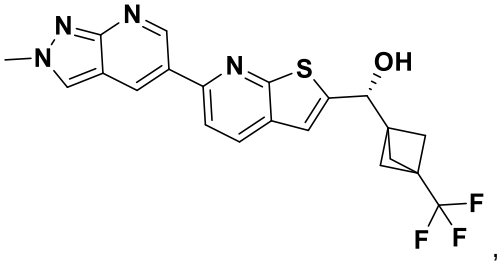
B90S



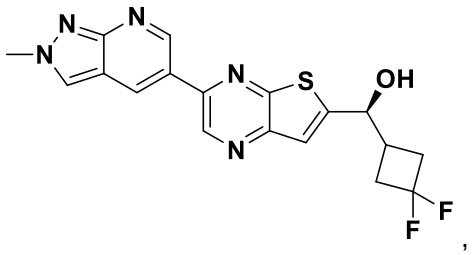
B90R



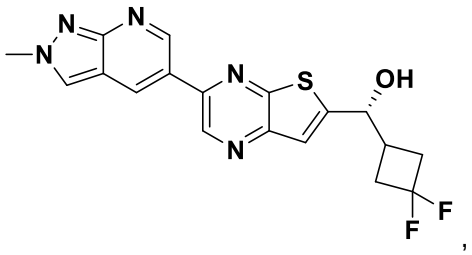
B91S



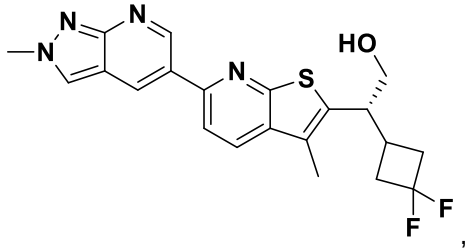
B91R



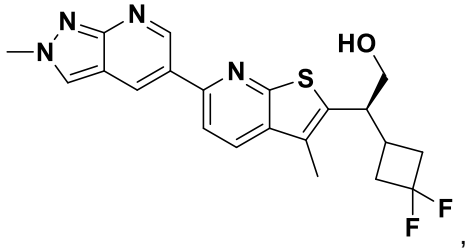
B92S



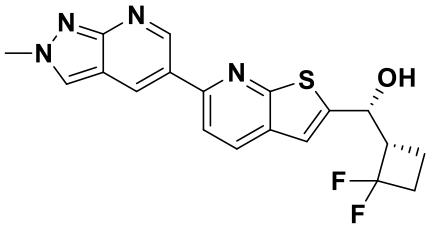
B92R



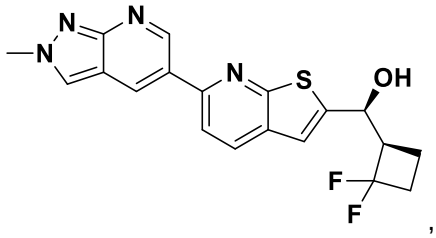
B93S



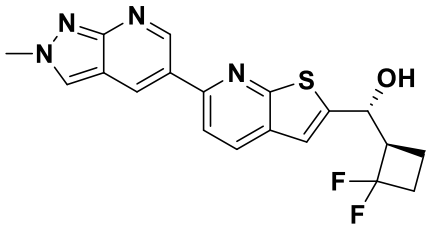
B93R



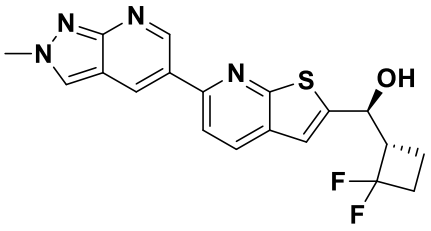
B94RS



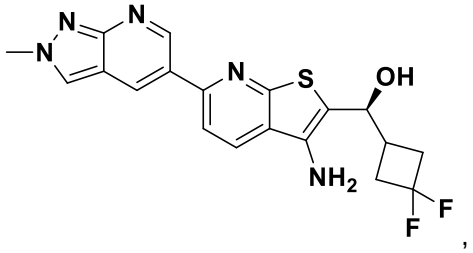
B94SR



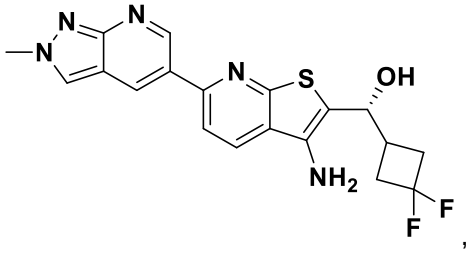
B94RR



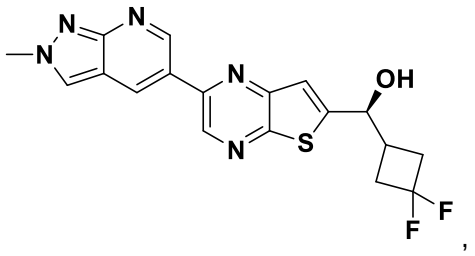
B94SS



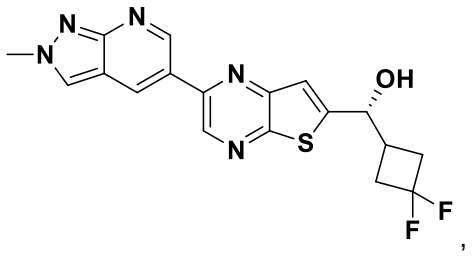
B95S



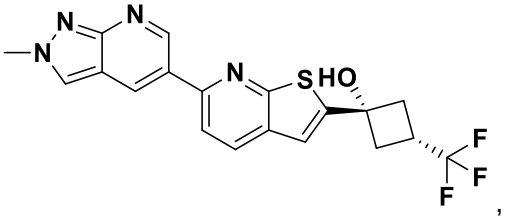
B95R



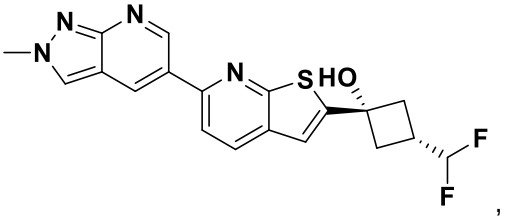
B96S



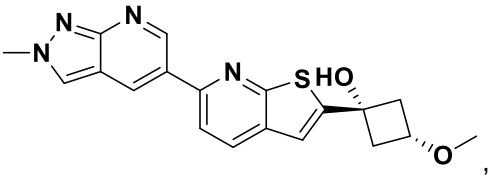
B96R



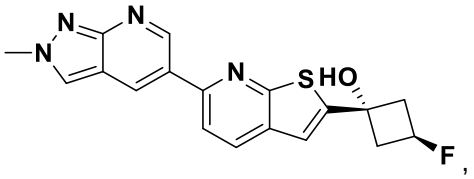
C29C



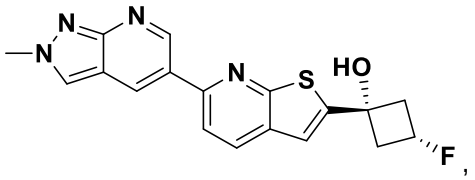
C30C



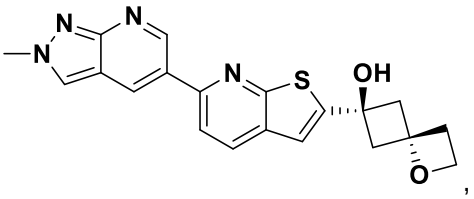
C31C



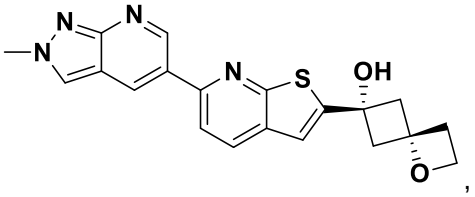
C40T



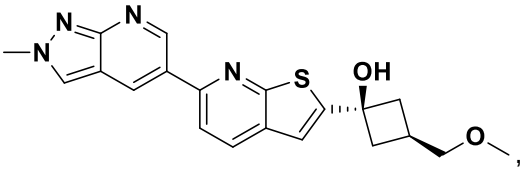
C40C



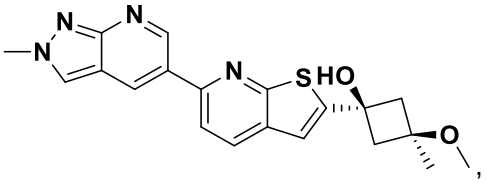
C56T



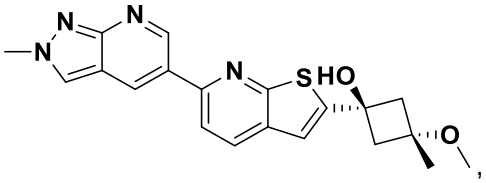
C56C



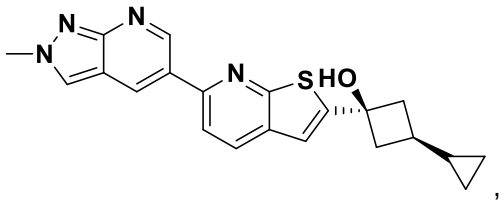
C58C



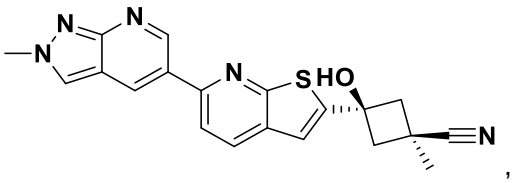
C59C



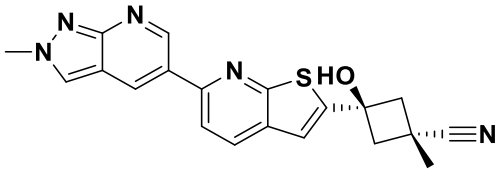
C59T



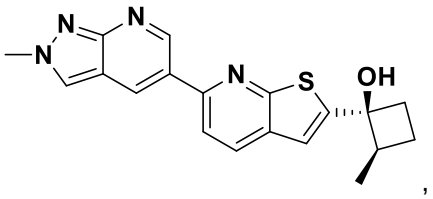
C62C



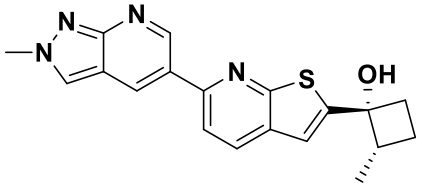
C63C



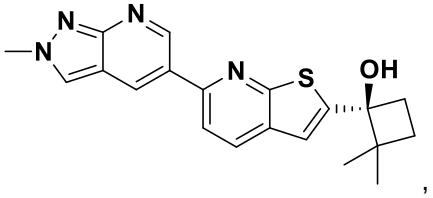
C63T



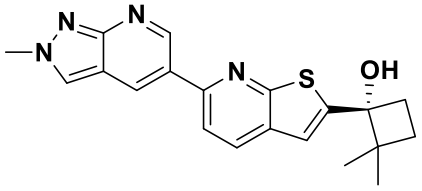
C64SR



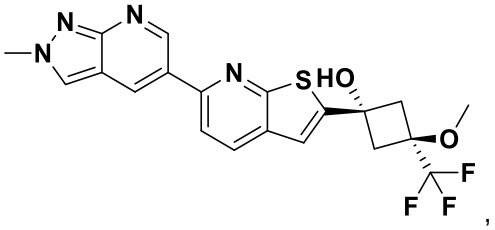
C64RS



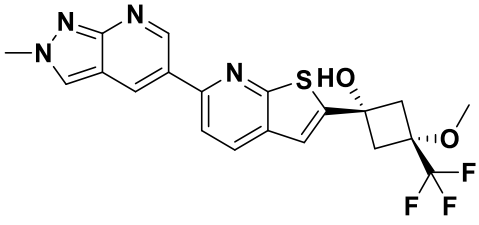
C65S



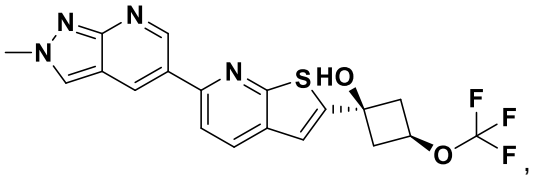
C65R



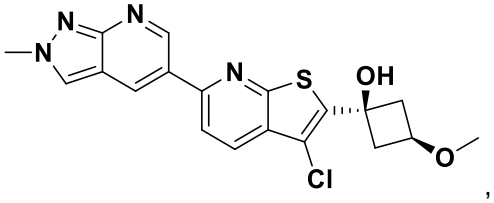
C66T



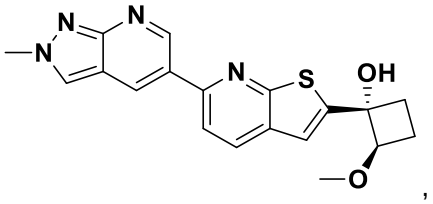
C66C



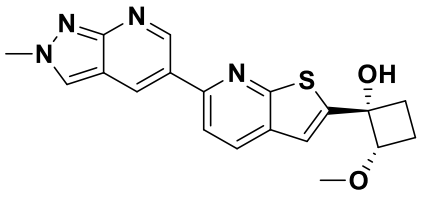
C67C



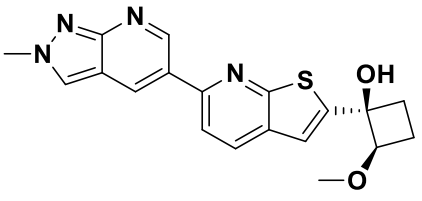
C69C



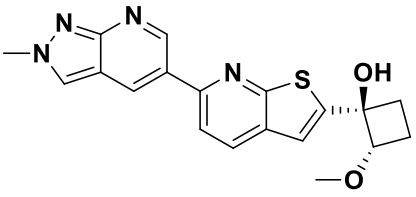
C70RR



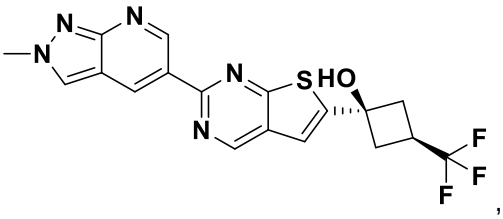
C70RS



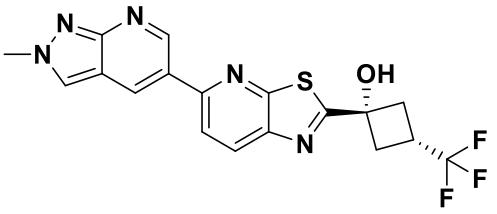
C70SR



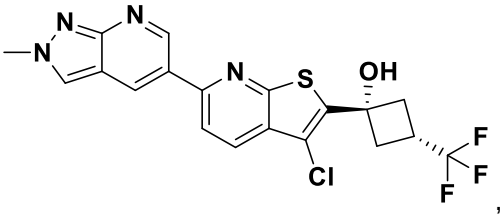
C70SS



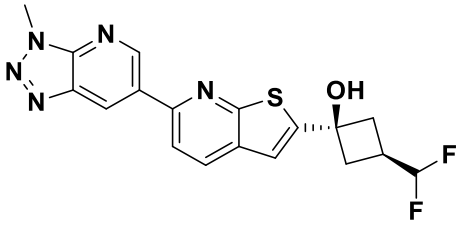
C71C



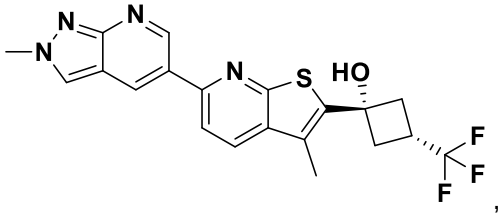
C74C



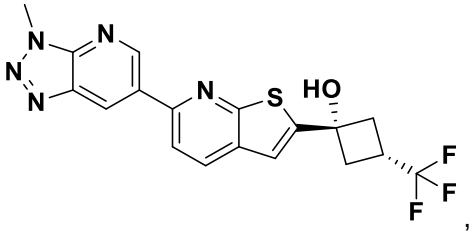
C75C



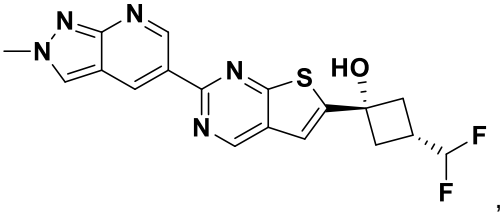
C76C



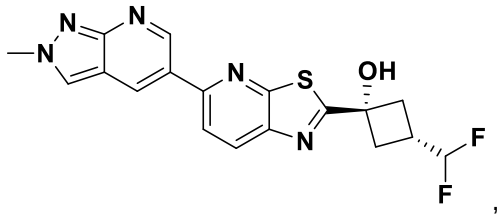
C78C



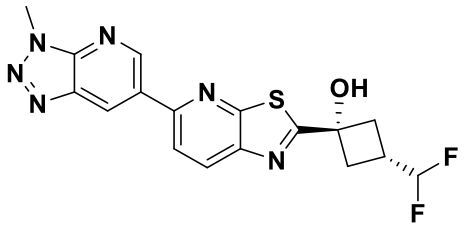
C79C



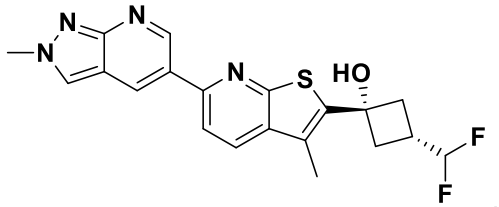
C80C



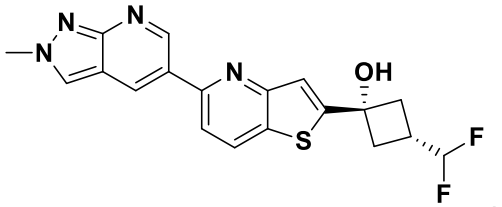
C81C



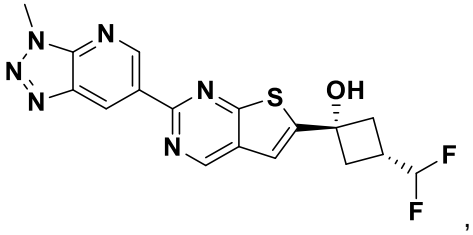
C82C



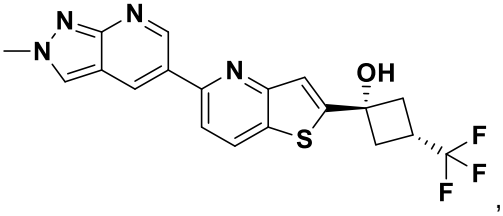
C83C



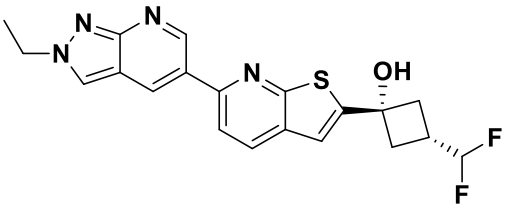
C84C



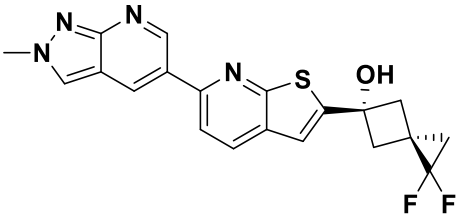
C85C



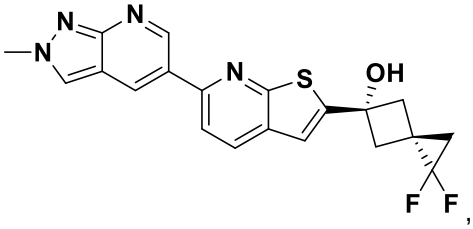
C86C



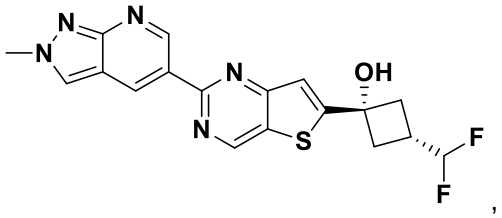
C87C



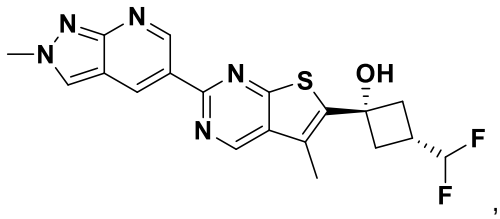
C88T



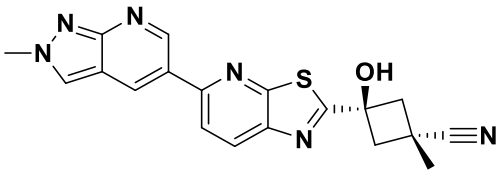
C88C



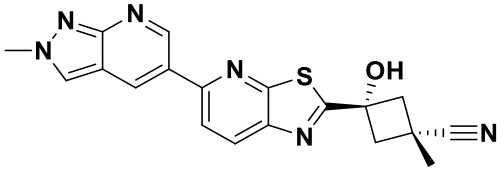
C89C



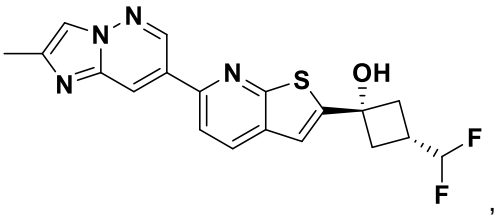
C90C



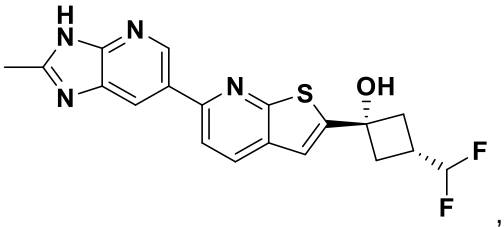
C91T



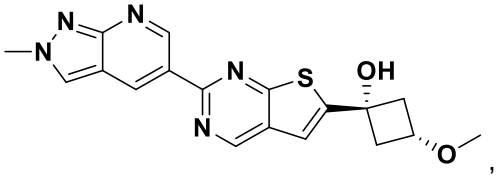
C91C



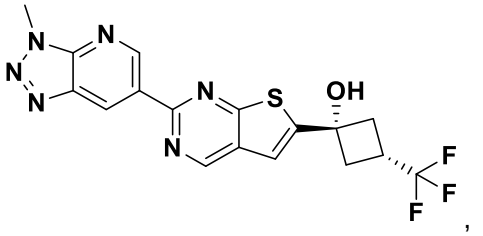
C92C



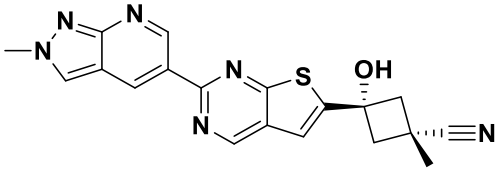
C93C



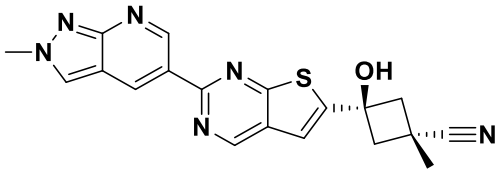
C94C



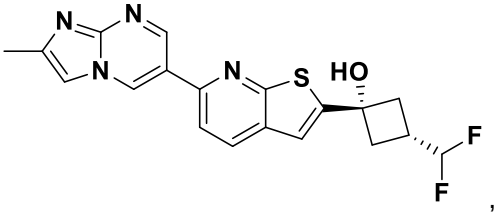
C95C



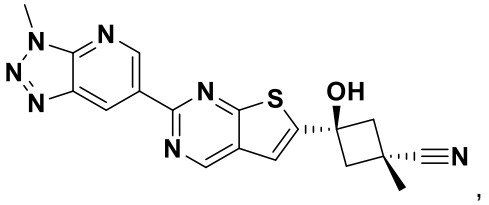
C96C



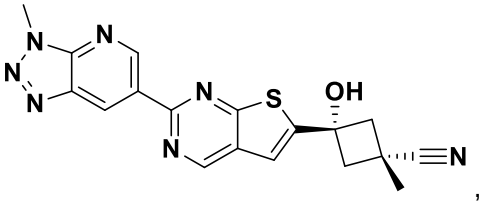
C96T



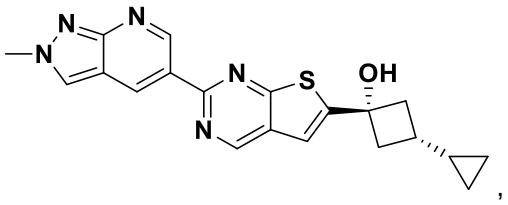
C97C



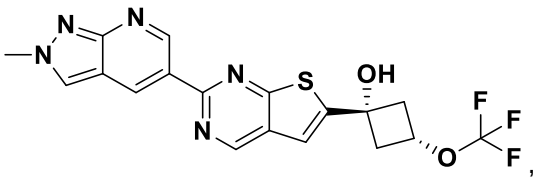
C98T



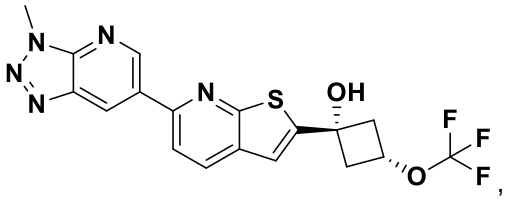
C98C



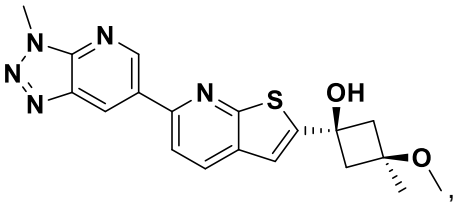
C99C



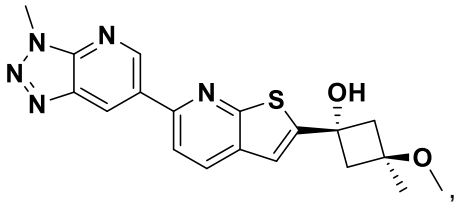
C100C



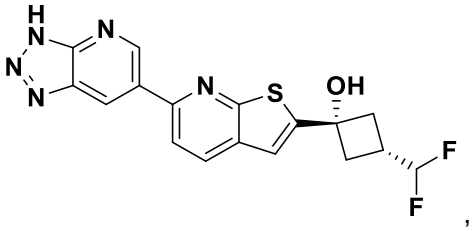
C101C



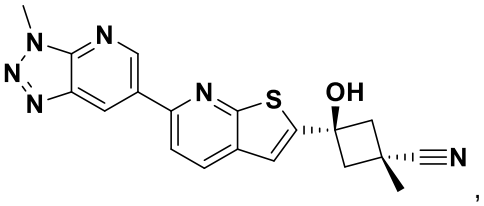
C102C



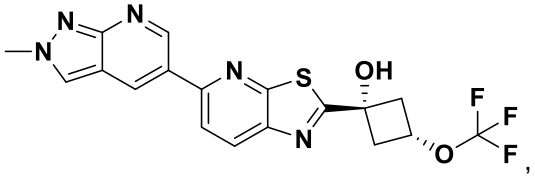
C102T



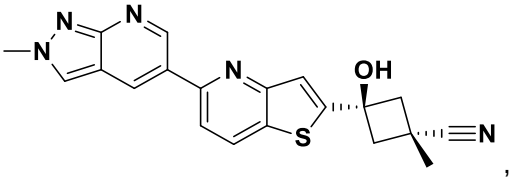
C103C



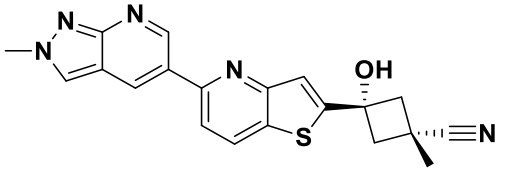
C104T



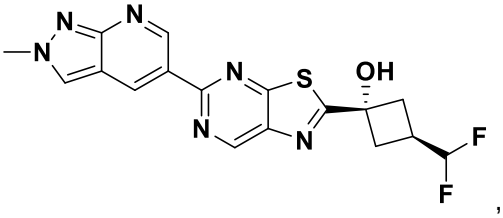
C105C



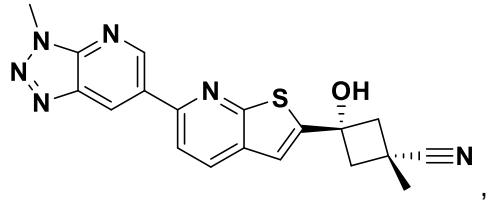
C106T



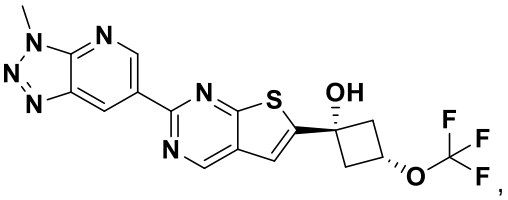
C106C



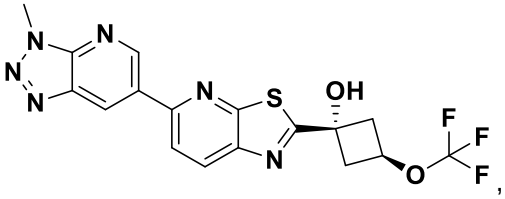
C109C



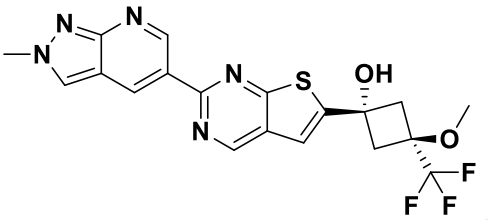
C104C



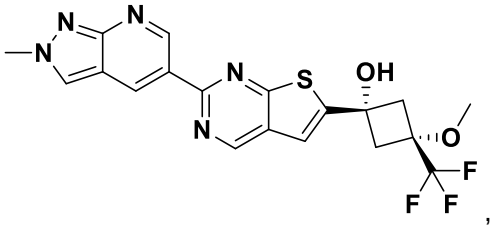
C111C



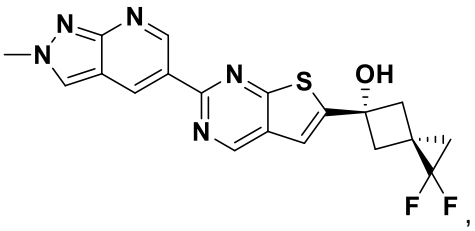
C112C



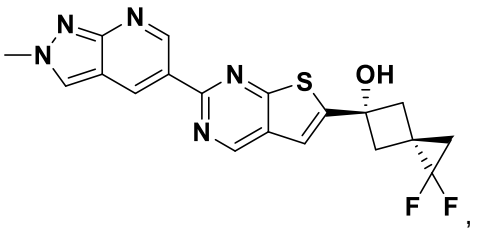
C113T



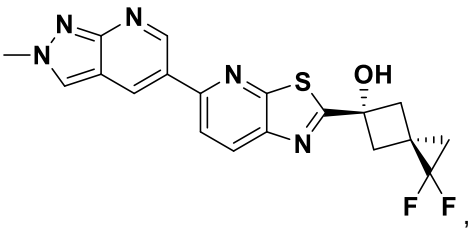
C113C



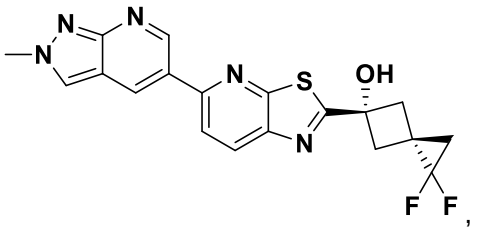
C114T



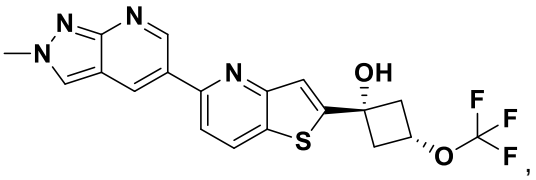
C114C



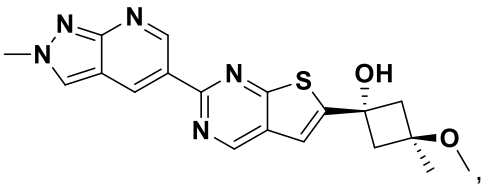
C115T



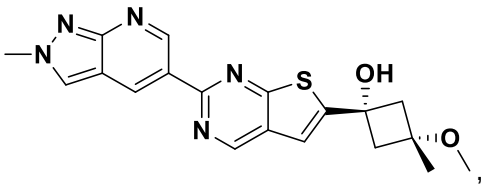
C115C



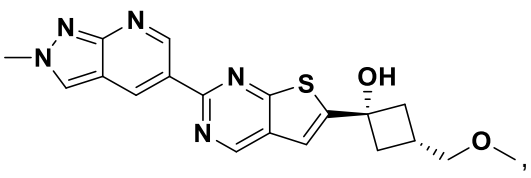
C117C



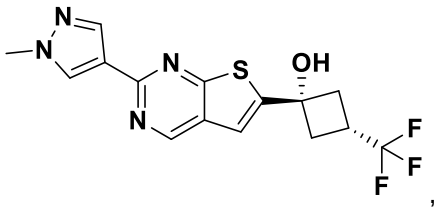
C118T



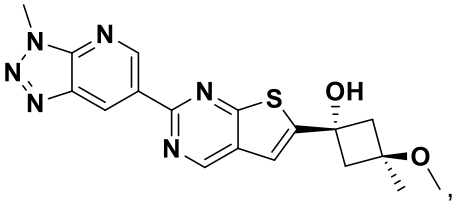
C118C



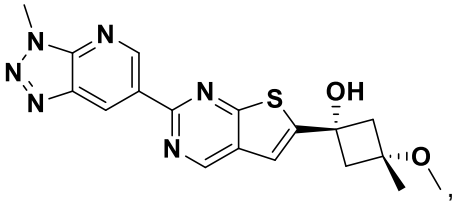
C119C



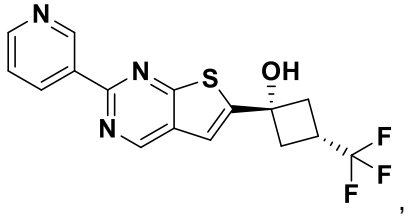
C120C



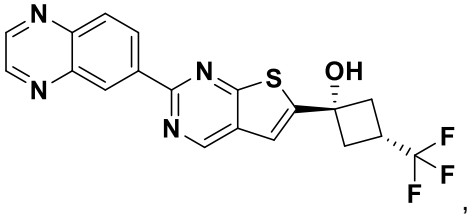
C121T



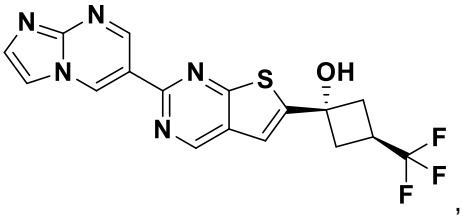
C121C



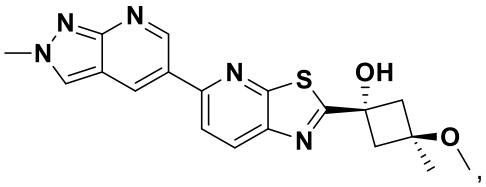
C122C



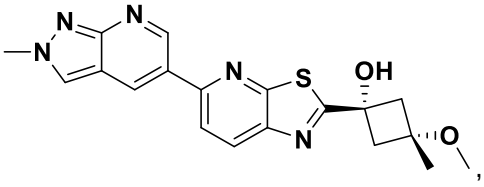
C123C



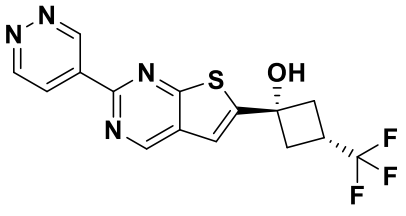
C124C



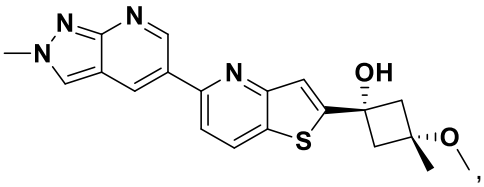
C125T



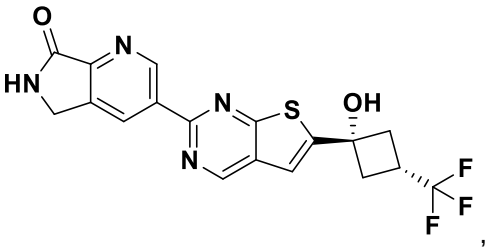
C125C



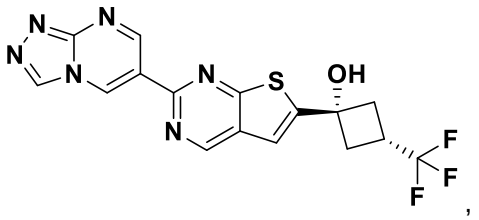
C126C



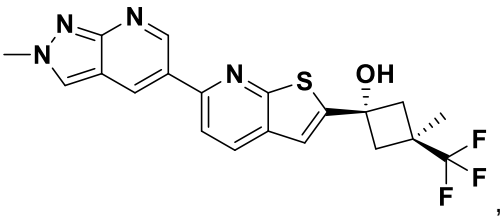
C127C



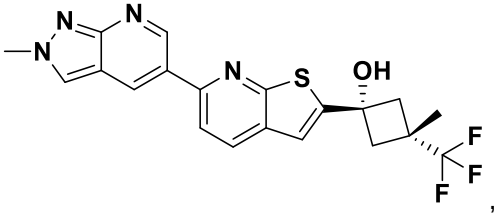
C128C



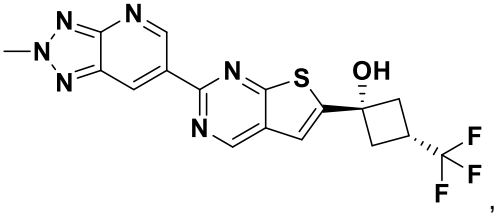
C129C



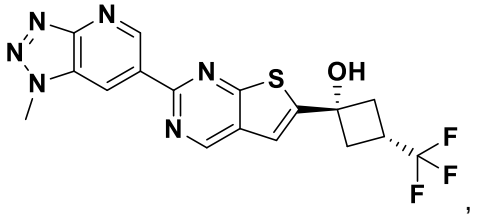
C130T



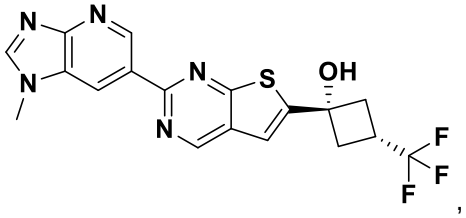
C130C



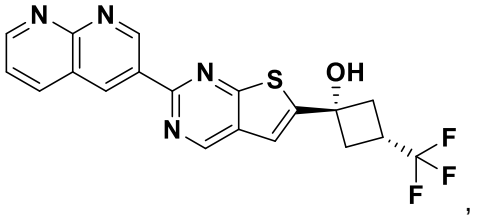
C131C



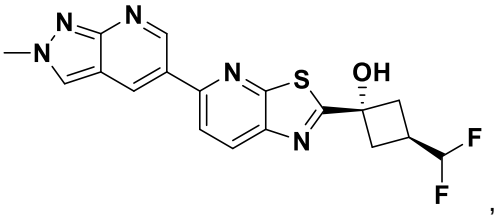
C132C



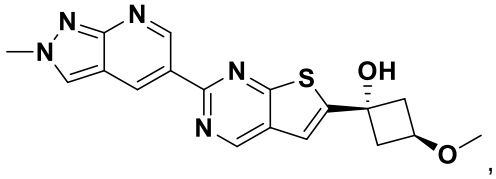
C133C



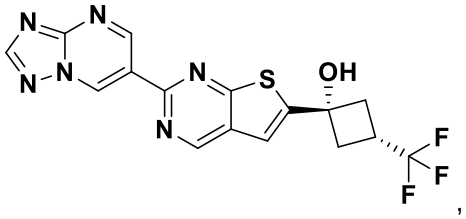
C134C



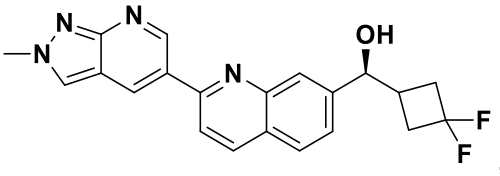
C81T



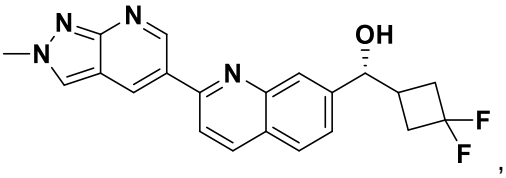
C94T



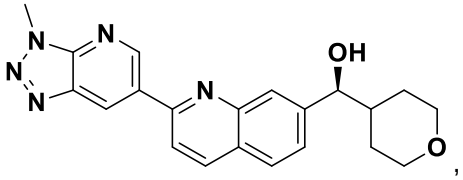
C137C



D1S

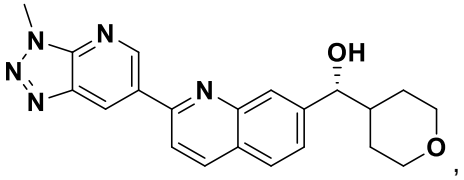


D1R



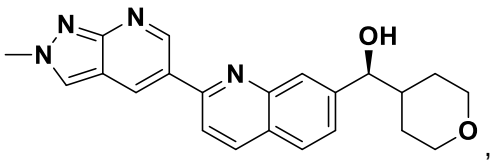
,

D3S



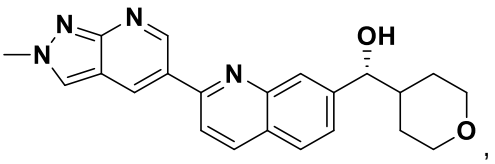
,

D3R



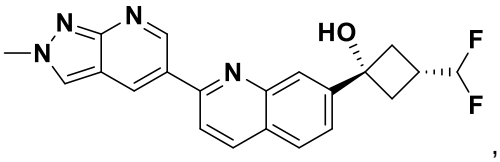
,

D4S



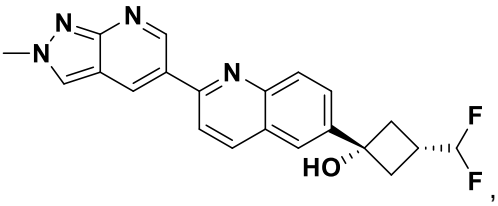
,

D4R



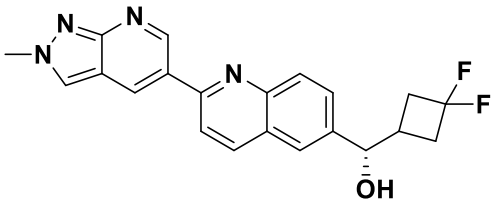
,

D5C



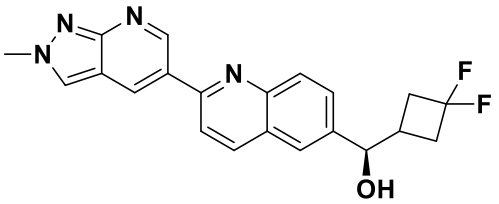
,

D6C



, o

D7S



.

D7R

En el presente documento se proporciona como Realización 288 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:

5-(4-ciclobutil-2-(metoximetil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

5-(2-(metoximetil)-4-(1-(metoximetil)ciclobutil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

(*R*)-(4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(ciclobutil)metanol;

(*S*)-(4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(ciclobutil)metanol;

(*R*)-ciclobutil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-ciclobutil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-ciclobutil(4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-ciclobutil(4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

5-(2-((*R*)-ciclobutil(metoxi)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

5-(2-((*S*)-ciclobutil(metoxi)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

(1*R*)-1-ciclobutil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-ciclobutil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-(4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-(4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(*R*)-ciclobutil(6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-ciclobutil(6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-ciclobutil(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-ciclobutil(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(4-(dimetilamino)-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2,5-diil)dimetanol;

(1*R*)-1-(4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-(4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-(4,6-bis(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-(4,6-bis(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-(6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-(6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(1*S*)-1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-ciclopropil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-ciclopropil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-ciclobutil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-ciclobutil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3*R*)-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-3-furanol;

(3*S*)-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-3-furanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*R*)-tetrahidro-3-furanil)metanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*S*)-tetrahidro-3-furanil)metanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*R*)-tetrahidro-3-furanil)metanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*S*)-tetrahidro-3-furanil)metanol;

3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-oxetanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclopentanol;

(1*R*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(1*S*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-2-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(1*S*)-2-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(1*R*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-butanol;

(1*S*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-butanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3-oxetanil)metanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3-oxetanil)metanol;

(1*R*)-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(1*S*)-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

4,4-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclohexanol;

(2*R*)-1,1,1-trifluoro-3-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

(2*S*)-1,1,1-trifluoro-3-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(4,4-difluorociclohexil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-azetidinol;

(3*R*)-1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-piperidinol;

(3*S*)-1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-piperidinol;

(2*R*)-1,1,1-trifluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(2*S*)-1,1,1-trifluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(1*R*)-2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1,1-dióxido de 4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ol;

2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

(2*R*)-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(2*S*)-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(1*R*)-1-ciclopropil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-ciclopropil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-metil-4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-4-piperidinol;

(2*R*)-1-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

(2*S*)-1-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(3*R*)-1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-pirrolidinol;

(3*S*)-1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-pirrolidinol;

(*R*)-(1-metil-4-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(1-metil-4-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(6-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(6-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-(6-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(6-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(2*R*)-1,1,1-trifluoro-4-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(2*S*)-1,1,1-trifluoro-4-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(*S*)-(6-(1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(6-(1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-(6-(6-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(6-(6-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(2*R*)-1,1,1-trifluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

(2*S*)-1,1,1-trifluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-(6-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(6-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(2*R*)-4-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(2*S*)-4-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(*R*)-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(1-metil-3-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(1-metil-3-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(6-(1,2-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(6-(1,2-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-4-il(6-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-4-il(6-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-((2*R*)-1-metil-2-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-((2*S*)-1-metil-2-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-((2*R*)-1-metil-2-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-((2*S*)-1-metil-2-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

6-(2-((*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-metil-4(3*H*)-pirimidinona;

6-(2-((*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-metil-4(3*H*)-pirimidinona;

6-(2-((*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-1(2*H*)-isoquinolinona;

6-(2-((*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-1(2*H*)-isoquinolinona;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(6-quinoxalinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(6-quinoxalinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(1*S*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol;

(1*R*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-ciclopentil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol;

(*R*)-ciclopentil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol;

(1*S*)-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-propanol;

(1*R*)-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-propanol;

(1*S*)-4,4,4-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol;

(1*R*)-4,4,4-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol;

(*R*)-(6-(2-meti-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*R*)-1-metil-3-pirrolidinil)metanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*S*)-1-metil-3-pirrolidinil)metanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*R*)-1-metil-3-pirrolidinil)metanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*S*)-1-metil-3-pirrolidinil)metanol;

(*R*)-((3*R*)-1-metil-3-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-((3*S*)-1-metil-3-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-((3*R*)-1-metil-3-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-((3*S*)-1-metil-3-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(1-(2-propanil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(1-(2-propanil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metan-d-ol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metan-d-ol;

(*R*)-(3-amino-6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol;

(*S*)-(3-amino-6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol;

2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-b]piridin-2-il)espiro[3.3]heptan-2-ol;

3,3-dimetil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

6,6-difluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[3.3]heptan-2-ol;

6-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-oxaespiro[3.3]heptan-6-ol;

cis-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

cis-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)metanol;

1-(6-(2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol;

3,3-difluoro-1-(6-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metil[1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

1-(6-(2-amino-5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

trans-3-fluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)metanol;

(*S*)-(3-cloro-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol;

(*R*)-(3-cloro-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol;

3,3-difluoro-1-(6-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-(metilamino)-5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metan-d-ol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metan-d-ol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(2*R*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(2*S*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

3,3-difluoro-1-(6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(pirido[2,3-*b*]pirazin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)metanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

1-(6-(1,2-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[3.5]nonan-2-ol;

2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[3.4]octan-2-ol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

trans-6-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-oxaespiro[3.3]heptan-6-ol;

cis-6-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-oxaespiro[3.3]heptan-6-ol;

3,3-dimetil-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

cis-3-(metoximetil)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

*trans-3-metoxi-3-metil-1-(*6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

cis-3-metoxi-3-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclopropanol;

5-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

cis-3-ciclopropil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

trans-3-hidroxi-1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;

cis-3-hidroxi-1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;

(1*S*,2*R*)-2-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(1*R*,2*S*)-2-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(1*S*)-2,2-dimetil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(1*R*)-2,2-dimetil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

trans-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol;

3,3-dimetil-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

cis-1-(3-cloro-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-metoxiciclobutanol;

(1*R*,2*R*)-2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(1*R*,2*S*)-2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(1*S*,2*R*)-2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

cis-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

(1*S*,2*S*)-2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

1-(3-cloro-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-dimetilciclobutanol;

cis-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((*cis*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((*cis*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol;

cis-1-(3-cloro-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

(*R*)-((1*R*)-2,2-difluorociclopropil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-((1*S*)-2,2-difluorociclopropil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-((1*R*)-2,2-difluorociclopropil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-((1*S*)-2,2-difluorociclopropil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-biciclo[1.1.1]pentan-1-il(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-biciclo[1.1.1]pentan-1-il(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-((*cis*)-3-metoxiciclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(*R*)-((*cis*)-3-metoxiciclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-((*trans*)-3-metoxiciclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-((*trans*)-3-metoxiciclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

3,3-dimetil-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

cis-1-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

(*R*)-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)-7-quinolinil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)-7-quinolinil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(5-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(*R*)-(3-metil-6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-(3-metil-6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)ciclobutanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol;

cis-3-fluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-quinolinil)ciclobutanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

cis-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-quinolinil)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-quinolinil)metanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(6-(2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(*trans*)-1,1-difluoro-5-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

(*cis*)-1,1-difluoro-5-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

cis-3-(difluorometil)-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(5-metil-2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

trans-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;

cis-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;

cis-3-(difluorometil)-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(6-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(3-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(3-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)metanol;

(2*S*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(2*R*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

cis-3-metoxi-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

cis-1-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-3-hidroxi-1-metil-3-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanocarbonitrilo;

trans-3-hidroxi-1-metil-3-(2-(2-metil-*2H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanocarbonitrilo;

cis-3-(difluorometil)-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

trans-3-hidroxi-1-metil-3-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanocarbonitrilo;

cis-3-hidroxi-1-metil-3-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanocarbonitrilo;

cis-3-ciclopropil-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

cis-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol;

cis-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol;

cis-3-metoxi-3-metil-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(6-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

trans-3-hidroxi-1-metil-3-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;

cis-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol;

trans-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;

cis-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;

5-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

5-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

(*R*)-((1*S*)-2,2-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-((1*R*)-2,2-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-((1*R*)-2,2-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-((1*S*)-2,2-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

cis-3-(difluorometil)-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)ciclobutanol;

cis-3-hidroxi-1-metil-3-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;

cis-1-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol;

cis-1-(5-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol;

trans-3-metoxi-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-3-metoxi-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

trans-1,1-difluoro-5-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

cis-1,1-difluoro-5-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

trans-1,1-difluoro-5-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

cis-1,1-difluoro-5-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

6,6-difluoro-2-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)espiro[3.3]heptan-2-ol;

cis-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol;

trans-3-metoxi-3-metil-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

cis-3-metoxi-3-metil-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

cis-3-(metoximetil)-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

cis-1-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

(*S*)-(3-amino-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol;

(*R*)-(3-amino-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol;

trans-3-metoxi-3-metil-1-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclo*b*utanol;

cis-3-metoxi-3-metil-1-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

cis-1-(2-(3-piridinil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-1-(2-(6-quinoxalinil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-1-(2-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)tieno[*2,3-d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

trans-3-metoxi-3-metil-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

cis-3-metoxi-3-metil-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

trans-3-metoxi-3-metil-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

cis-1-(2-(4-piridazinil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-3-metoxi-3-metil-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3-(6-(*cis*-1-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-5,6-dihidro-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-ona;

cis-1-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)metanol;

trans-3-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-3-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-1-(2-(2-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-1-(2-(1-metil-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-1-(2-(1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

cis-1-(2-(1,8-naftiridin-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

trans-3-(difluorometil)-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

trans-3-metoxi-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol; o

cis-1-(2-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol.

En el presente documento se proporciona como Realización 289 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:

5-(4-ciclobutil-2-(metoximetil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

5-(2-(metoximetil)-4-(1-(metoximetil)ciclobutil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

(4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[*2,3-b*]piridin-2-il)(ciclobutil)metanol;

ciclobutil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

ciclobutil(4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

5-(2-(ciclobutil(metoxi)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

1-ciclobutil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-ciclobutil-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-(4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

ciclobutil(6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

ciclobutil(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(4-(dimetilamino)-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2,5-diil)dimetanol;

1-(4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[*2,3-b*]piridin-2-il)etanol;

1-(4,6-bis(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-(6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)metanol;

ciclopropil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

ciclobutil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-3-furanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-3-furanil)metanol;

3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-oxetanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclopentanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

2-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-butanol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3-oxetanil)metanol;

3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

4,4-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclohexanol;

1,1,1-trifluoro-3-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(4,4-difluorociclohexil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-azetidinol;

1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-piperidinol;

1,1,1-trifluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1,1-dióxido de 4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ol;

2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

1-ciclopropil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-metil-4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-4-piperidinol;

1-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-pirrolidinol;

(1-metil-4-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(6-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(6-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

1,1,1-trifluoro-4-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(6-(1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(6-(6-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

1,1,1-trifluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

(6-(2-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)metanol;

(6-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

4-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(1-metil-3-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(6-(1,2-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

tetrahidro-2*H*-piran-4-il(6-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(1-metil-2-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

6-(2-((3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-metil-4(3*H*)-pirimidinona;

6-(2-((3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-1(2*H*)-isoquinolinona;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(6-quinoxalinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

ciclopentil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol;

3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-propanol;

4,4,4-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(1-metil-3-pirrolidinil)metanol;

(1-metil-3-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(1-(2-propanil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metan-d-ol;

(3-amino-6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol;

2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-b]piridin-2-il)espiro[3.3]heptan-2-ol;

3,3-dimetil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

6,6-difluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[3.3]heptan-2-ol;

6-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-oxaespiro[3.3]heptan-6-ol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

3-(difluorometil)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)metanol;

1-(6-(2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutanol;

(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol;

3,3-difluoro-1-(6-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metil[1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

1-(6-(2-amino-5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutanol;

(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3-fluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)metanol;

(3-cloro-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol;

3,3-difluoro-1-(6-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-(metilamino)-5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metan-d-ol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

3,3-difluoro-1-(6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(pirido[2,3-*b*]pirazin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)metanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

1-(6-(1,2-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[3.5]nonan-2-ol;

2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[3.4]octan-2-ol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(6-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

6-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-oxaespiro[3.3]heptan-6-ol;

3,3-dimetil-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

3-(metoximetil)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3-metoxi-3-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(3,3-difluorociclobutil)(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclopropanol;

5-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

3-ciclopropil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3-hidroxi-1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;

2-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

2,2-dimetil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol;

3,3-dimetil-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

1-(3-cloro-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-metoxiciclobutanol;

2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

1-(3-cloro-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-dimetilciclobutanol;

1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutan-1-ol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol;

1-(3-cloro-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

(2,2-difluorociclopropil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

biciclo[1.1.1]pentan-1-il(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3-metoxiciclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

3-(difluorometil)-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3,3-dimetil-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)ciclobutanol;

3,3-difluoro-1-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

1-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

3-(difluorometil)-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)-7-quinolinil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

3-(difluorometil)-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3-(difluorometil)-1-(5-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(3-metil-6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

3-(difluorometil)-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)ciclobutanol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol;

3-(difluorometil)-1-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3-(difluorometil)-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-quinolinil)ciclobutanol;

3-(difluorometil)-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3-(difluorometil)-1-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

3-fluoro-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-quinolinil)metanol;

3-(difluorometil)-1-(6-(2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

1,1-difluoro-5-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

3-(difluorometil)-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

3-(difluorometil)-1-(5-metil-2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

3-hidroxi-1-metil-3-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;

3-(difluorometil)-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3-(difluorometil)-1-(6-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(3,3-difluorociclobutil)(3-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)metanol;

2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

3-metoxi-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

1-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

3-hidroxi-1-metil-3-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanocarbonitrilo;

3-(difluorometil)-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3-hidroxi-1-metil-3-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanocarbonitrilo;

3-ciclopropil-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol;

1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol;

3-metoxi-3-metil-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3-(difluorometil)-1-(6-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3-hidroxi-1-metil-3-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;

1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol;

3-hidroxi-1-metil-3-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;

5-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

5-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

(2,2-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

3-(difluorometil)-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)ciclobutanol;

1-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol;

1-(5-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol;

3-metoxi-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

1,1-difluoro-5-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

1,1-difluoro-5-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol;

6,6-difluoro-2-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)espiro[3.3]heptan-2-ol;

1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol;

3-metoxi-3-metil-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

3-(metoximetil)-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol;

1-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

(3-amino-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol;

3-metoxi-3-metil-1-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclo*b*utanol;

1-(2-(3-piridinil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

1-(2-(6-quinoxalinil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

1-(2-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

3-metoxi-3-metil-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

1-(2-(4-piridazinil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

3-metoxi-3-metil-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

3-(6-(1-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-5,6-dihidro-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-ona;

1-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)metanol;

3-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

1-(2-(2-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

1-(2-(1-metil-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

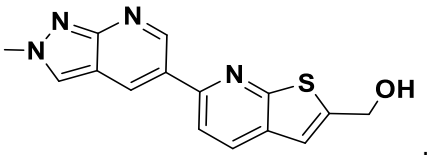
1-(2-(1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol;

1-(2-(1,8-naftiridin-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol,

3-(difluorometil)-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol; o

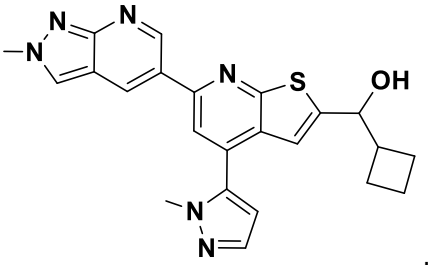
1-(2-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol

En el presente documento se proporciona como Realización 290 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



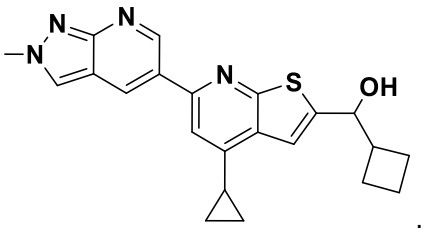
A1

En el presente documento se proporciona como Realización 291 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



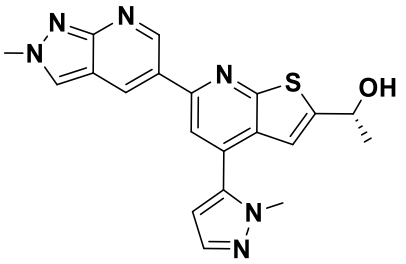
B2

En el presente documento se proporciona como Realización 292 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



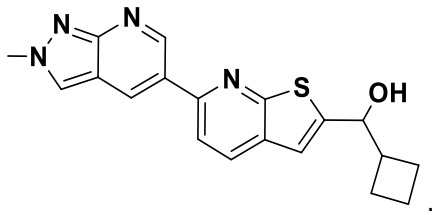
B8

En el presente documento se proporciona como Realización 293 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



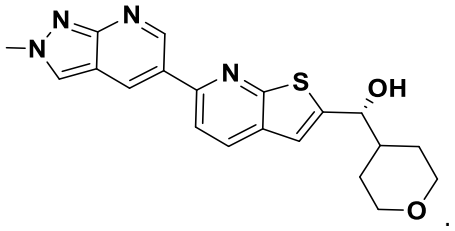
B6R

En el presente documento se proporciona como Realización 294 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



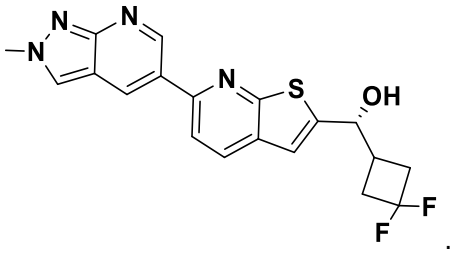
B18

En el presente documento se proporciona como Realización 295 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



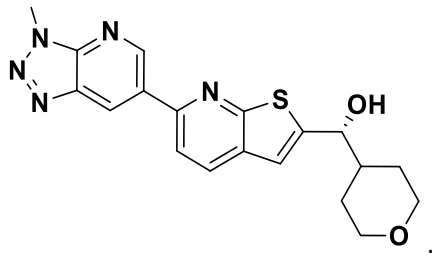
B15R

En el presente documento se proporciona como Realización 296 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



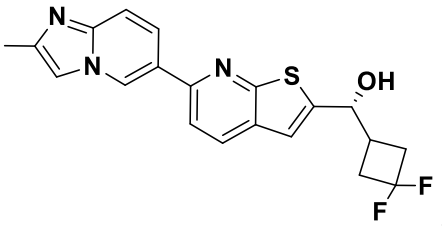
B30R

En el presente documento se proporciona como Realización 297 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



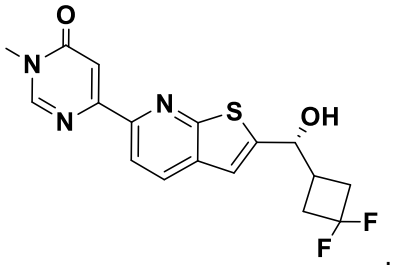
B41R

En el presente documento se proporciona como Realización 298 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



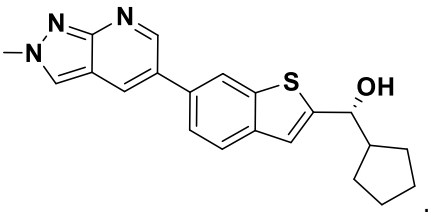
B48R

En el presente documento se proporciona como Realización 299 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



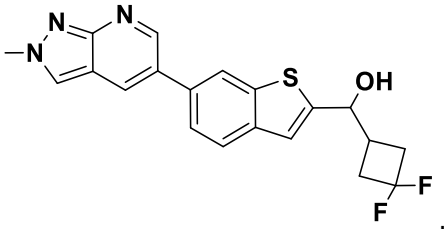
B49R

En el presente documento se proporciona como Realización 300 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



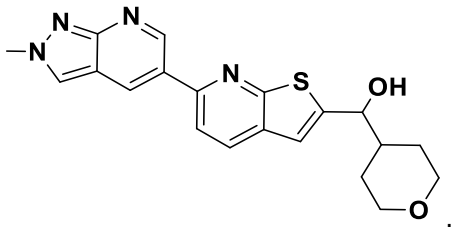
B58R

En el presente documento se proporciona como Realización 301 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



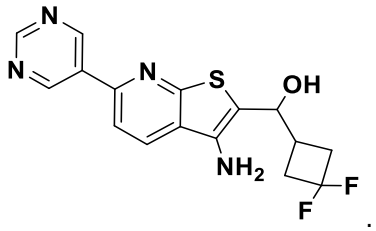
B61

En el presente documento se proporciona como Realización 302 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



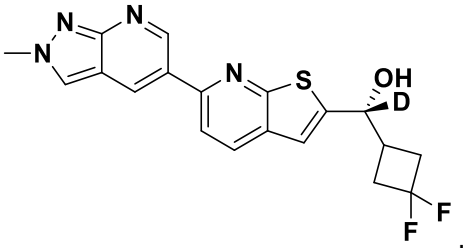
B66

En el presente documento se proporciona como Realización 303 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



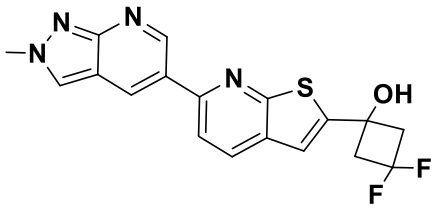
B71

En el presente documento se proporciona como Realización 304 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



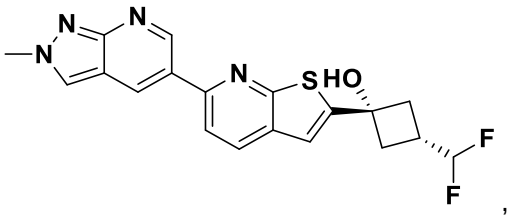
B79R

En el presente documento se proporciona como Realización 305 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



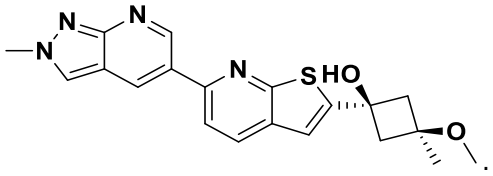
C5

En el presente documento se proporciona como Realización 306 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



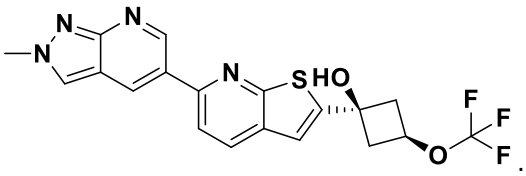
C30C.

En el presente documento se proporciona como Realización 307 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



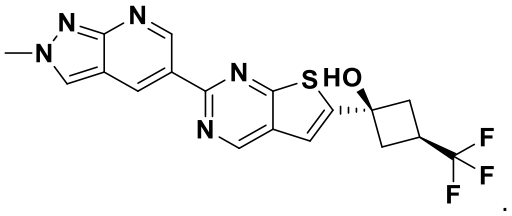
C59C

En el presente documento se proporciona como Realización 308 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



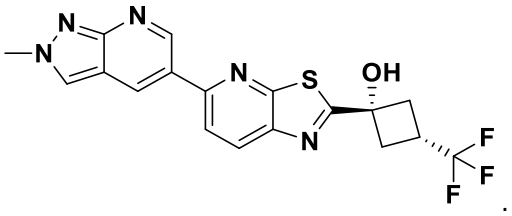
C67C

En el presente documento se proporciona como Realización 309 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



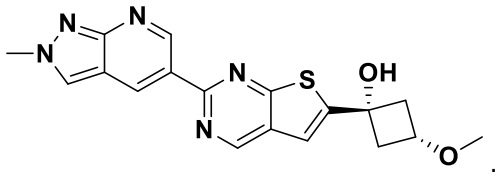
C71C

En el presente documento se proporciona como Realización 310 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



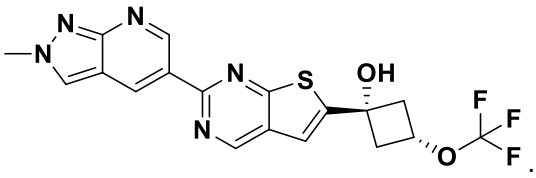
C74C

En el presente documento se proporciona como Realización 311 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



C94C

En el presente documento se proporciona como Realización 312 el compuesto o sal de la Realización 1, en donde el compuesto es:



C100C

En el presente documento se proporciona como Realización 313 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312.

Si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura divulgada en el presente documento no se muestra explícitamente (por ejemplo, con líneas discontinuas o en negrita), entonces la estructura o parte de la estructura es aquiral o se interpreta como cualquiera de los posibles estereoisómeros de la estructura o parte de la estructura. Si se muestra explícitamente la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura, se representa un solo estereoisómero de la estructura o porción de la estructura, con el entendimiento de que la estereoquímica de la estructura o porción de la estructura puede haber sido asignada arbitrariamente.

El término "estereoisómero" o compuesto "estereoisoméricamente puro", como se usa en el presente documento, se refiere a un estereoisómero (por ejemplo, isómero geométrico, enantiómero, diastereómero y atropisómero) de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoisoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero de imagen especular del compuesto y un compuesto estereoisoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto. Un compuesto como se divulga en una cualquiera de las Realizaciones 1 a 289 puede ser estereoisoméricamente puro o estereoisoméricamente enriquecido.

Un compuesto estereoisoméricamente enriquecido típico comprende más de aproximadamente 50 % en peso de un estereoisómero del compuesto e igual o menos de aproximadamente 50 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 60 % en peso de un estereoisómero del compuesto e igual o menos de aproximadamente 40 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 70 % en peso de un estereoisómero del compuesto e igual o menos de aproximadamente 30 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, mayor que aproximadamente 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto e igual o menor que aproximadamente 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, mayor que aproximadamente 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto e igual o menor que aproximadamente 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, mayor que aproximadamente 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto e igual o menor que aproximadamente 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, mayor de aproximadamente 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto e igual o menor que aproximadamente 3 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, mayor que aproximadamente 99 % en peso de un estereoisómero del compuesto e igual o menor que aproximadamente 1 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o mayor que aproximadamente 99.9 % en peso de un estereoisómero del compuesto e igual o menor que alrededor de 0.1 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto.

Esta divulgación también abarca las composiciones farmacéuticas que comprenden formas estereoisoméricamente puras (o formas enriquecidas) y el uso de formas estereoisoméricamente puras (o formas enriquecidas) de cualquier compuesto descrito en el presente documento. Además, esta divulgación también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden mezclas de estereoisómeros de cualquier compuesto divulgado en el presente documento y el uso de dichas composiciones farmacéuticas o mezclas de estereoisómeros. Estos estereoisómeros o mezclas de los mismos pueden sintetizarse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica y métodos divulgados en el presente documento. Se pueden resolver las mezclas de estereoisómeros usando técnicas estándar, tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Véanse, por ejemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (*Wiley-Interscience*, Nueva York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725; Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, Nueva York, 1962); y Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, página 268 (Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Como es sabido por los expertos en la técnica, ciertos compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en una o más formas tautoméricas. Dado que una estructura

química solo puede usarse para representar una forma tautomérica, se entenderá que, por comodidad, la referencia a un compuesto de una fórmula estructural determinada incluye otros tautómeros de dicha fórmula estructural. Por consiguiente, se debe entender que el alcance de la presente divulgación abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento. Los tautómeros de ejemplo incluyen formas de enol e imina, las formas ceto y enamina, e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Un tautómero es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta reacción da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañada de un cambio de dobles enlaces conjugados adyacentes.

Como ya se ha comentado en otra parte en el presente documento, los compuestos divulgados en la presente y los estereoisómeros, tautómeros y formas marcadas isotópicamente de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores pueden existir en formas solvatadas o no solvatadas.

En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A) (o una cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (IAi), (IAii), (IBi), (IBii), (IBiii), (ICi), (ICii), (ICiii), (IDi), (IDii), (I-1), (I-2), (I-3), (III-1), (III-2), (III-3), (III-4), (III-5), (IV-1), (IV-2), (IV-3), (IV-4), (XI-1), (XI-2), (XII-1) o cualquier otro compuesto divulgado en el presente documento) se puede caracterizar por su capacidad para inhibir la actividad enzimática de 15-PGDH (por ejemplo, 15-PGDH recombinante) en un ensayo. En varias realizaciones, el ensayo es un ensayo celular o un ensayo de unión libre de células. En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A) (o una cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (IAi), (IAii), (IBi), (IBii), (IBiii), (ICi), (ICii), (ICiii), (IDi), (IDii), (I-1), (I-2), (I-3), (III-1), (III-2), (III-3), (III-4), (III-5), (IV-1), (IV-2), (IV-3), (IV-4), (XI-1), (XI-2), (XII-1) o cualquier otro compuesto divulgado en el presente documento) inhibe la actividad enzimática de 15-PGDH en el ensayo a una CI_{50} menor o igual a aproximadamente: 1 μM, 250 nM, 50 nM, 20 nM, 10 nM, 5 nM, 2.5 nM 1 nM, 0.1 nM, 0.01 nM, 1 pM o intervalos que incluyen y/o abarcan los valores mencionados anteriormente. En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A) (o una cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (IAi), (IAii), (IBi), (IBii), (IBiii), (ICi), (ICii), (ICiii), (IDi), (IDii), (I-1), (I-2), (I-3), (III-1), (III-2), (III-3), (III-4), (III-5), (IV-1), (IV-2), (IV-3), (IV-4), (XI-1), (XI-2), (XII-1), o cualquier otro compuesto divulgado en el presente documento) inhibe la actividad enzimática de la 15-PGDH recombinante en una CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 20 nM y aproximadamente 0.01 pM, de aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0.01 nM, de aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0.1 nM, de aproximadamente 20 nM a aproximadamente 1 nM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.01 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.01 nM, de

aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.1 nM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 1 nM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0.01 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0.01 nM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0.1 nM, o de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 1 nM.

En varias realizaciones, la CI_{50} se mide usando un ensayo como se divulga en los Ejemplos. En varias realizaciones, la CI_{50} para la inhibición de 15-PGDH se mide usando un ensayo de unión libre de células. En varias realizaciones, los ensayos enzimáticos de 15-PGDH recombinante se realizan en un volumen de 25 µl de tampón de reacción que contiene 50 mM de Tris, pH 7.5, 0.01 % de Tween-20 y 100 µM de DTT en una placa de microtitulación de 384 pocillos. En varias realizaciones, los experimentos de concentración-respuesta con los compuestos de prueba se realizan a 22 concentraciones a partir de diluciones en serie de 2 veces en DMSO. En varias realizaciones, los compuestos de prueba se preincuban con 15-PGDH durante 15 minutos a temperatura ambiente. En varias realizaciones, posteriormente se añaden PGE2 y ß-NAD+ para iniciar la reacción de 15-PGDH. Después de 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se inactiva y se midió la señal de NADH usando un lector de placas de microtitulación.

En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A) (o una cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (IAi), (IAii), (IBi), (IBii), (IBiii), (ICi), (ICii), (ICiii), (IDi), (IDii), (I-1), (I-2), (I-3), (III-1), (III-2), (III-3), (III-4), (III-5), (IV-1), (IV-2), (IV-3), (IV-4), (XI-1), (XI-2), (XII-1) o cualquier otro compuesto divulgado en el presente documento) se puede caracterizar por su baja inhibición de la acetilcolinesterasa (ACHE). En varias realizaciones, la inhibición de ACHE se puede medir usando el método descrito en Ellman G. L., et al., *A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity*. *Biochem Pharmacol*. 1961;7:88-95. En varias realizaciones, la inhibición de ACHE se mide mediante la detección colorimétrica de la conversión de acetiltiocolina en tiocolina usando una concentración de compuesto de 10 µM en las condiciones de Ellman. En varias realizaciones, el sustrato (acetiltiocolina; ATch) se proporciona a una concentración de 400 µM. En varias realizaciones, la enzima ACHE se proporciona a una concentración de 1 mU. En varias realizaciones, se proporciona ditiobisnotrobenzoato (DTNB) a una concentración de 500 µM. En varias realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un tampón de NaH_2PO_4/Na_2HPO_4 8 mM, NaCl 20 mM, Triton al 0.06 % y EDTA 0.8 mM y aproximadamente 1 mU de enzima (ACHE). En varias realizaciones, el compuesto de prueba se añade al tampón que comprende la enzima. En varias realizaciones, la reacción enzimática se inicia mediante la adición de 400 µM del sustrato ATch y DTNB 500 µM. En esta reacción, ATch se transforma en tiocolina que reaccionará con DTNB y forma un anión, 5-tio-2-nitrobenzoato que es amarillo. En varias realizaciones, la absorbancia

se mide inmediatamente (t = 0) a λ = 405 nm usando un lector de microplacas. En varias realizaciones, el lector de placas es un lector de placas Envision, Perkin Elmer. En varias realizaciones, esta medición permite verificar la interferencia compuesta con la detección espectrofotométrica a esta longitud de onda. Después de 30 min de incubación, se hace una segunda medición de la absorbancia. La actividad enzimática se determina restando la señal medida en t = 0 de la medida en t = 30. En varias realizaciones, se usa agua como control (en sustitución del compuesto experimental). En varias realizaciones, un compuesto de Fórmula (A) (o una cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (IAi), (IAii), (IBi), (IBii), (IBiii), (ICi), (ICii), (ICiii), (IDi), (IDii), (I-1), (I-2), (I-3), (III-1), (III-2), (III-3), (III-4), (III-5), (IV-1), (IV-2), (IV-3), (IV-4), (XI-1), (XI-2), (XII-1) o cualquier otro compuesto divulgado en el presente documento) dio como resultado una inhibición no detectable de ACHE a una concentración de compuesto de prueba de 10 µM. En varias realizaciones, un compuesto de Fórmula (A) (o una cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (IAi), (IAii), (IBi), (IBii), (IBiii), (ICi), (ICii), (ICiii), (IDi), (IDii), (I-1), (I-2), (I-3), (III-1), (III-2), (III-3), (III-4), (III-5), (IV-1), (IV-2), (IV-3), (IV-4), (XI-1), (XI-2), (XII-1) o cualquier otro compuesto divulgado en el presente documento) dio como resultado una inhibición no detectable de ACHE a una concentración de compuesto de prueba de 5 µM. En varias realizaciones, un compuesto de Fórmula (A) (o una cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (IAi), (IAii), (IBi), (IBii), (IBiii), (ICi), (ICii), (ICiii), (IDi), (IDii), (I-1), (I-2), (I-3), (III-1), (III-2), (III-3), (III-4), (III-5), (IV-1), (IV-2), (IV-3), (IV-4), (XI-1), (XI-2), (XII-1) o cualquier otro compuesto divulgado en el presente documento) dio como resultado una inhibición no detectable de ACHE a una concentración de compuesto de prueba de 2.5 µM. En varias realizaciones, un compuesto de Fórmula (A) (o una cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (IAi), (IAii), (IBi), (IBii), (IBiii), (ICi), (ICii), (ICiii), (IDi), (IDii), (I-1), (I-2), (I-3), (III-1), (III-2), (III-3), (III-4), (III-5), (IV-1), (IV-2), (IV-3), (IV-4), (XI-1), (XI-2), (XII-1) o cualquier otro compuesto divulgado en el presente documento) dio como resultado una inhibición no detectable de ACHE a una concentración de compuesto de prueba de 1.0 µM. En varias realizaciones, a una concentración de compuesto de prueba de 10 µM, el % de inhibición de la enzima es menor o igual a alrededor de 0 % (indetectable), 0.05 %, 0.1 %, 0.5 %, 0.75 %, 1.0 %, 2.0 %, 5.0 %, o intervalos que incluyen y/o abarcan los valores mencionados anteriormente.

COMPUESTOS MARCADOS ISOTÓPICAMENTE

Además, el alcance de la presente divulgación incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento, tales como los compuestos de Fórmula (A) (o una cualquiera de las Fórmulas (I),

(II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (IAi), (IAii), (IBi), (IBii), (IBiii), (ICi), (ICii), (ICiii), (IDi), (IDii), (I-1), (I-2), (I-3), (III-1), (III-2), (III-3), (III-4), (III-5), (IV-1), (IV-2), (IV-3), (IV-4), (XI-1), (XI-2), (XII-1), alcoholes benzotiofenílicos, alcoholes tienopiridinílicos, o cualquier otro compuesto descrito en el presente documento) en donde uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa atómica que se encuentra generalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos divulgados en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H (deuterio) y ^{3}H (tritio), carbono, tal como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tal como ^{36}CI, flúor, tal como ^{18}F, yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tal como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo, tal como ^{32}P, y azufre, tal como ^{35}S. Determinados compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (A), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio (^{3}H) y carbono-14 (^{14}C) son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos. La sustitución con isótopos tal como deuterio (^{2}H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto puede ser ventajosa en algunas circunstancias. En varias realizaciones, los compuestos en el presente documento se deuteran en puntos calientes metabólicos (por ejemplo, en donde ciertos átomos de hidrógeno de una estructura son más metabólicamente lábiles que otros hidrógenos presentes en la molécula). La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET), por ejemplo, para examinar la ocupación de la diana. Los compuestos marcados isotópicamente de los compuestos divulgados en el presente documento pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos Sintéticos Generales adjuntos, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

SOLVATOS

Como se discutió anteriormente, los compuestos divulgados en el presente documento y los estereoisómeros y formas marcadas isotópicamente de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores pueden existir en formas solvatadas o no solvatadas. El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de una

o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables. Si el disolvente es agua, el solvato se refiere a un "hidrato". Por consiguiente, se debe entender que el alcance de la presente divulgación abarca todos los disolventes de los compuestos dados a conocer en el presente documento y los estereoisómeros, tautómeros y formas marcadas isotópicamente de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

FORMULACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Si bien puede ser posible administrar un compuesto divulgado en el presente documento solo en los usos descritos, el compuesto administrado normalmente estará presente como ingrediente activo en una composición farmacéutica. Por lo tanto, en una realización, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes, portadores, adyuvantes y similares, y, si se desea, otros principios activos. En varias realizaciones, una composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento.

El (los) compuesto(s) divulgado(s) en el presente documento puede(n) administrarse por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y composiciones presentadas en el presente documento pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, mucosa, tópica, transdérmica, rectal, pulmonar, parenteral, intranasal, intravascular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, subcutánea, sublingual, intramuscular, intraesternal, vaginal o mediante técnicas de infusión, en formulaciones de unidades de dosificación que contengan excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales.

La composición farmacéutica puede presentarse, por ejemplo, en forma de comprimido, comprimido masticable, minicomprimido, capsula comprimida, píldora, perla, cápsula dura, cápsula blanda, cápsula de gelatina, gránulo, polvo, pastilla para chupar, parche, crema, gel, bolsita, conjunto de microagujas, jarabe, jarabe aromatizado, zumo, gota, solución inyectable, emulsión, microemulsión, pomada, aerosol, suspensión acuosa o suspensión oleosa. La composición farmacéutica se elabora normalmente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo.

En el presente documento se proporciona como Realización 314 una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312 o un compuesto de la Realización 313, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, esta divulgación abarca composiciones farmacéuticas que comprenden mezclas de cualquiera de los compuestos divulgados en el presente documento y uno o más agentes activos divulgados en el presente documento.

USO DE COMPUESTOS Y COMPOSICIONES, MEDICAMENTOS PARA SU USO Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Como se expone en el presente documento se ha de entender que los compuestos descritos en el presente documento incluyen todos los estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores o solvatos de cualquiera de los anteriores. Por consiguiente, se debe entender que el alcance de los métodos y usos previstos en la presente divulgación abarca también los métodos y usos que emplean todas esas formas. Aparte de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Por ejemplo, pueden tratarse animales, incluyendo caballos, perros y gatos, con los compuestos proporcionados en el presente documento.

En varias realizaciones, como se divulga en otra parte en el presente documento, se proporciona un método para tratar a un paciente. En varias realizaciones, el método comprende administrar una cantidad terapéutica de un compuesto inhibidor de 15-PGDH (por ejemplo, de una cualquiera de las Fórmulas (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (IAi), (IAii), (IBi), (IBii), (IBiii), (ICi), (ICii), (ICiii), (IDi), (IDii), (I-1), (I-2), (I-3), (III-1), (III-2), (III-3), (III-4), (III-5), (IV-1), (IV-2), (IV-3), (IV-4), (XI-1), (XI-2), (XII-1), un alcohol benzotiofenílico, un alcohol tienopiridinílico o cualquier otro compuesto divulgado en el presente documento) a un paciente.

En varias realizaciones, después de la administración de un inhibidor de 15-PGDH al paciente, se mide la respuesta del paciente. En varias realizaciones, un efecto beneficioso de los inhibidores de 15-PGDH se puede evaluar mediante una reducción en uno o más biomarcadores inflamatorios en una muestra relevante del sujeto. En varias realizaciones, el biomarcador inflamatorio puede comprender o consistir en una o más citocinas o citocinas inflamatorias (por ejemplo, las asociadas con la fibrosis). Dichas citocinas pueden incluir, por ejemplo, ΄HHb, MIP2 (por ejemplo, CCL3 o CCL4), IFN5, TGFP, TNFa, IL-6, MCP-1, IL2 e IL-10 en el líquido BAL. Los métodos para medir la cantidad de dichos biomarcadores incluyen, pero no se limitan a, ELISA. En varias realizaciones, el biomarcador es un eicosanoide o un metabolito de PGE2, tal como prostaglandina E2 (PGE2), metabolito de prostaglandina E (PGE-M; tetranor-PGEM), 15-ceto prostaglandina E 2 (15-ceto-PGE2), prostaglandina F2α PGF2α, 6-ceto prostaglandina F1α (6-ceto-PGF1α), prostaglandina D2 (PGD2), prostaglandina J2 (PGJ2),

tetranor-PGE1 (TN-E), tromboxano B2 (TXB2), leucotrieno B4 (LTB4), ácido 15-hidroxieicosatotraenoico (15-HETE), ácido 12-hidroxieicosatotraenoico (12-HETE), ácido 8-hidroxieicosatotraenoico (8-HETE), ácido 5-hidroxieicosatotraenoico (5-HETE), 17-HDA, ácido 12,13-dihidroxi-9Z-octadecenoico (12,13-DiHOME), ácido 9,10-dihidroxi-9Z-octadecenoico 9,10-DiHOME, ácido 14,15-dihidroxieicosatotraenoico (14,15DHET), ácido 11,12-dihidroxieicosatotraenoico (11,12-DHET), o combinaciones de los anteriores. En varias realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento comprender la reducción de una cantidad de uno o más biomarcadores en una muestra del sujeto en comparación con el control. En varias realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento pueden comprender la reducción de una cantidad de uno o más biomarcadores en una muestra del sujeto en comparación con el paciente antes del tratamiento. En varias realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento pueden comprender el aumento de la cantidad de uno o más biomarcadores en una muestra del sujeto en comparación con el control. En varias realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento pueden comprender aumentar una cantidad de uno o más biomarcadores en una muestra del sujeto en comparación con el paciente antes del tratamiento. Por lo tanto, los niveles de estos biomarcadores se pueden medir antes o después del tratamiento con un inhibidor de 15-PDGH como se divulga en el presente documento.

En varias realizaciones, como se divulga en otra parte en el presente documento, el paciente es uno que padece una enfermedad o trastorno mediado por 15-PGDH. En varias realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por 15-PGDH es enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastorno o afección de enfermedad fibrótica. En varias realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por 15-PGDH es la aterosclerosis. En varias realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por 15-PGDH es una enfermedad autoinmunitaria. En varias realizaciones, la enfermedad mediada por 15-PGDH es esclerosis sistémica, fibroesclerosis multifocal, fibrosis sistémica nefrogénica, fibrosis renal, esclerosis glomerular, fibrosis tubulointersticial renal, enfermedad renal progresiva o nefropatía diabética, fibrosis cardíaca, fibrosis pulmonar, glomeruloesclerosis fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, silicosis, asbestosis, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar fibrótica intersticial, fibrosis pulmonar inducida por quimioterapia/radiación, fibrosis endomiocárdica, fibrosis deltoide, pancreatitis, síndrome de fibrosis general caracterizado por el reemplazo de tejido muscular normal por tejido fibroso en diversos grados, fibrosis retroperitoneal, fibrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, mielofibrosis, fibrosis de médula ósea, fibrosis aguda o fibrosis específica de órganos. En varias realizaciones, la enfermedad mediada por 15-PGDH es isquemia intestinal, isquemia, enfermedad cerebral

isquémica, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica isquémica, placenta isquémica, enfermedad renal isquémica, enfermedad vascular isquémica, lesión por reperfusión isquémica, isquemia de extremidades, isquemia de extremidades inferiores, isquemia miocárdica, isquemia de órganos, isquemia periférica, isquemia tisular, ataque isquémico transitorio (AIT) y heridas en tejidos u órganos.

En el presente documento se proporciona como Realización 315 un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312, el compuesto de la Realización 313 o la composición farmacéutica de la Realización 314 para su uso como un medicamento.

En el presente documento se proporciona como Realización 316 un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312, el compuesto de la Realización 313 o la composición farmacéutica de la Realización 314 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por 15-PGDH.

En el presente documento se proporciona como Realización 317 un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312, el compuesto de la Realización 313 o la composición farmacéutica de la Realización 314 para su uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

En el presente documento se proporciona como Realización 318 un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312, el compuesto de la Realización 313 o la composición farmacéutica de la Realización 314 para su uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

En el presente documento se proporciona como Realización 319 un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312, el compuesto de la Realización 313 o la composición farmacéutica de la Realización 314 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

En el presente documento se proporciona como Realización 320 un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312, el compuesto de la realización 313 o la composición farmacéutica de la realización 314 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección fibrótica.

En el presente documento se proporciona como Realización 321 un compuesto, sal o composición de acuerdo con la Realización 320, en donde la enfermedad fibrótica se caracteriza, en su totalidad o en parte, por la producción excesiva de material fibroso, que incluye la producción excesiva de material fibrótico dentro de la matriz extracelular, o el reemplazo de elementos tisulares normales por una acumulación anormal, no funcional y/o excesiva de componentes asociados a la matriz.

En el presente documento se proporciona como Realización 322 un compuesto, sal o composición de acuerdo con la Realización 320 o 321, en donde la enfermedad fibrótica es esclerosis sistémica, fibroesclerosis multifocal, fibrosis sistémica nefrogénica, fibrosis renal, esclerosis glomerular, fibrosis tubulointersticial renal, enfermedad renal progresiva o nefropatía diabética, fibrosis cardíaca, fibrosis pulmonar, glomeruloesclerosis, fibrosis pulmonar idiopática, silicosis, asbestosis, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar fibrótica intersticial, fibrosis pulmonar inducida por quimioterapia/radiación, fibrosis endomiocárdica, fibrosis deltoide, pancreatitis, síndrome de fibrosis general caracterizado por el reemplazo de tejido muscular normal por tejido fibroso en diversos grados, fibrosis retroperitoneal, fibrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica; mielofibrosis, fibrosis de médula ósea, fibrosis aguda o fibrosis específica de órganos.

En el presente documento se proporciona como Realización 323 un compuesto, sal o composición de acuerdo con la realización 320 o 321, en donde la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar idiopática.

En el presente documento se proporciona como Realización 324 un compuesto, sal o composición de acuerdo con la realización 320 o 321, en donde la enfermedad fibrótica es fibrosis renal.

En el presente documento se proporciona como Realización 325 un compuesto, sal o composición de acuerdo con la realización 320 o 321, en donde la enfermedad fibrótica es fibrosis hepática.

En el presente documento se proporciona como Realización 326 un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312, el compuesto de la Realización 313 o la composición farmacéutica de la Realización 314 para su uso en el tratamiento de una o más de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad autoinmunitaria, isquemia intestinal, isquemia, enfermedad cerebral isquémica, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica isquémica, placenta isquémica, enfermedad renal isquémica, enfermedad vascular isquémica, lesión por reperfusión isquémica, isquemia de extremidades, isquemia de extremidades inferiores, isquemia miocárdica, isquemia de órganos, isquemia periférica, isquemia tisular, ataque isquémico transitorio (TIA) y heridas en tejidos u órganos.

En el presente documento se proporciona como Realización 327 un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312 o el compuesto de la realización 313, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por 15-PGDH.

En el presente documento se proporciona como Realización 328 un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312 o el compuesto de la realización 313,

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

En el presente documento se proporciona como Realización 329 un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312 o el compuesto de la realización 313, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la colitis ulcerosa.

En el presente documento se proporciona como Realización 330 un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312 o el compuesto de la realización 313, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

En el presente documento se proporciona como Realización 331 un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312 o el compuesto de la realización 313, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad fibrótica.

En el presente documento se proporciona como Realización 332 un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312 o el compuesto de la Realización 313, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más de las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, enfermedad autoinmunitaria, isquemia intestinal, isquemia, enfermedad cerebral isquémica, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica isquémica, placenta isquémica, enfermedad renal isquémica, enfermedad vascular isquémica, lesión por reperfusión isquémica, isquemia de extremidades, isquemia de extremidades inferiores, isquemia miocárdica, isquemia de órganos, isquemia periférica, isquemia tisular, ataque isquémico transitorio (TIA) y heridas en tejidos u órganos.

En el presente documento se proporciona como Realización 333 un método para tratar una enfermedad mediada por 15-PGDH en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método:

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312, el compuesto de la Realización 313 o la composición farmacéutica de la Realización 314.

En el presente documento se proporciona como Realización 334 un método para tratar trastornos intestinales, gastrointestinales o intestinales en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método:

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 312, el compuesto de la Realización 313 o la composición farmacéutica de la Realización 314.

En el presente documento se proporciona como Realización 335 el método de la Realización 333 o 334, en donde la enfermedad o trastorno comprende al menos uno de colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Crohn.

COMBINACIONES

En varias realizaciones, los compuestos inhibidores de 15-PGDH divulgados en el presente documento (que incluyen los de Fórmula (A), Fórmula (I), otras fórmulas divulgadas en el presente documento, alcoholes benzotiofenílicos, alcoholes tieno-heterociclílicos 5,6-condensados y/o alcoholes tienopiridinílicos) se pueden proporcionar en combinación con otros agentes terapéuticos.

En varias realizaciones, un inhibidor de 15-PGDH como se divulga en el presente documento se usa en combinación con un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) (por ejemplo, inhibidor de TNF-α). En varias realizaciones, los inhibidores de TNF pueden incluir, pero no se limitan a, anticuerpos anti-TNF alfa (por ejemplo, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab), proteínas de fusión de receptor-construcción (tales como etanercept) o moléculas pequeñas, tales como, pero no se limitan a, pomalidomida, talidomida, lenalidomida y bupropión.

En varias realizaciones, un inhibidor de 15-PGDH como se divulga en el presente documento se usa en combinación con un corticosteroide. En varias realizaciones, el corticosteroide es aclovato, dipropionato de alclometasona, amcinafel, amcinafel, amcinafida, amcinónido, aristocort A, dipropionato de betametasona aumentado, beclametasona, dipropionato de beclopmetamasona, betametasona, benzoato de betametasona, 17-benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato y acetato de betametasona sódica, valerato de betametasona, 17-valerato de betametasona, cloroprednisona, propionato de clobetasol, propionato de clobetasona, clocortelona, cordran, corticosterona, cortisol, acetato de cortisol, cipionato de cortisol, fosfato de cortisol sódico, succinato de cortisol sódico, cortisona, acetato de cortisona, cortodoxona, ciclocort, deflazacort, defluprednato, descinolona, desonida, desowen, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, pivalato de desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, dihidroxicortisona, diproleno, diproleno, diprosona, ésteres de betametasona, florona, flucetónido, fluclorónido, flucortolona, fludrocortisona, acetato de fludrocortisona, flumetalona, flumeasona, pivalato de flumeasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, acetato de acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluorametolona, fluorocortisona, fluperolona, fluprednisolona, flurandrenolida, acetónido de fluroandrenolona, propionato de fluticasona, fuprednisolona, halcinonida, propionato de halobetasol, halógeno, hidrocortamato, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, hidrocortisona-17-valerato, kenalog, lidex, locold, locorten, maxiflor, medrysona, meprednisona, metilprednisolona, 6α-metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de sodio de metilprednisolona, metilprednisona, furoato de mometasona, parametasona, acetato de

parametasona, prednidona, prednisona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, tebutato de prednisolona, prednisona, sorcón, sinalar, temovato, tetrahidrocortisol, topicort, topicort LP, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona, triamcinolona hexacotónido, tridesilona, valisona, westcort, o una combinación de los anteriores.

En varias realizaciones, cada constituyente de la combinación terapéutica se puede administrar usando la misma vía o una vía diferente. Por ejemplo, como se divulga en otra parte en el presente documento, los compuestos inhibidores de la 15-PGDH divulgados en la presente se pueden administrar por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis efectiva para el tratamiento previsto. Cada constituyente de la combinación terapéutica se puede, por ejemplo, administrar por vía oral, mucosa, tópica, transdérmica, rectal, pulmonar, parental, intranasal, intravascular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, subcutánea, sublingual, intramuscular, intraesternal, vaginal o mediante técnicas de infusión, en formulaciones de unidad de dosificación que contienen excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los agentes terapéuticos individuales que comprenden la combinación se pueden administrar de forma sustancialmente simultánea usando cualquiera de las vías divulgadas para cualquiera de los métodos de tratamiento divulgados (por ejemplo, métodos para tratar la EII, etc.). Los agentes terapéuticos individuales que comprenden la combinación se pueden administrar de manera secuencial usando cualquiera de las vías divulgadas para cualquiera de los métodos de tratamiento divulgados (por ejemplo, métodos para tratar la EII, etc.). Los agentes terapéuticos individuales que comprenden la combinación se pueden administrar juntos como parte de la misma composición o como composiciones diferentes.

Se apreciará que, para un producto biológico particular (por ejemplo, un agente terapéutico basado en anticuerpos o proteínas), esos agentes terapéuticos pueden ser más adecuados para su administración mediante inyección. Alternativamente, las moléculas pequeñas (tales como los inhibidores de 15-PGDH, alcoholes benzotiofenílicos, alcoholes tieno-heterociclílicos 5,6-condensados y/o alcoholes tienopiridinílicos divulgados en el presente documento) pueden ser adecuadas para inyección u otros métodos de administración (por ejemplo, a través de otras vías, incluso por vía oral).

MÉTODOS DE FABRICACIÓN

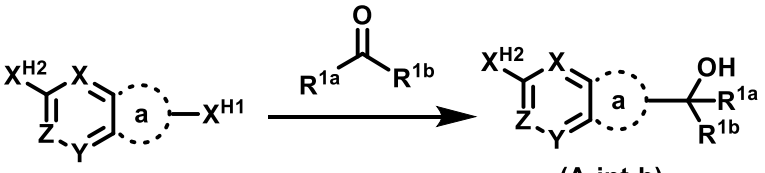
Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos en esta y las siguientes secciones. Los métodos sintéticos descritos en el presente documento son simplemente de ejemplo y los compuestos divulgados en el presente documento también se pueden sintetizar mediante vías alternativas

usando estrategias sintéticas alternativas, como lo apreciarán los expertos en la técnica, a la vista de las enseñanzas de la presente divulgación. Debe tenerse en cuenta que los procedimientos sintéticos generales y los ejemplos específicos proporcionados en el presente documento son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos del alcance de la presente divulgación en modo alguno.

Generalmente, los compuestos de Fórmula (A) y Fórmula (I) (o cualquier otra fórmula proporcionada en el presente documento) se pueden sintetizar de acuerdo con los siguientes esquemas. Las condiciones de reacción adecuadas, tales como, disolvente, temperatura de reacción y reactivos, para los Esquemas discutidos en esta sección, pueden encontrarse en los ejemplos proporcionados en el presente documento. Como se ilustra en los esquemas que siguen, los compuestos de Fórmula (A) o Fórmula (I) se pueden preparar usando productos intermedios como se divulga en el presente documento. Como se entenderá en el contexto de la divulgación proporcionada en la presente, cualquier variable para los productos intermedios o compuestos finales proporcionados en esta sección de Métodos de fabricación que no se definan directamente en esta sección puede ser como se define en otra parte en el presente documento. Por ejemplo, un producto intermedio de las Fórmulas (A-Int-a), (A-Int-b.1), (A-Int-b.2), (A-Int-b.3), (A-Int-c.3), (A-Int-d.3), (A-Int-e.3), (A-Int-f.3), (A-Int-c.1), etc., o un compuesto de las Fórmulas (A.1), (A.2), (A.3), (A.4), etc. puede tener variables como se define en la Fórmula (A) (por ejemplo, como se proporciona en una cualquiera de las Realizaciones 1, 2, etc.). A título ilustrativo, cuando se proporciona un éster borónico como B-R^2, R^2 puede ser como se define en la Fórmula (A) o como se proporciona en otra parte en el presente documento.

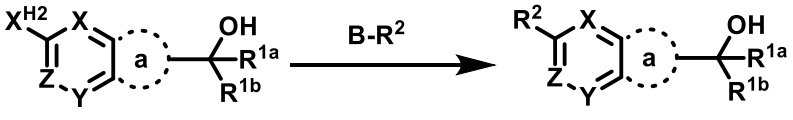
Esquema A1a

Como se proporciona en el Esquema A1a, la síntesis de un compuesto de Fórmula (A) o Fórmula (I) puede emplear un producto intermedio de Fórmula (A-int-a) y un producto intermedio de Fórmula (A-int-b), en el que cada uno de X^{H1} y X^{H2} es independientemente un átomo de halógeno adecuado (por ejemplo, -F, -Cl, -Br, -I, etc.) o un grupo reactivo similar. En varias realizaciones, cada uno de X^{H1} y X^{H2} es un átomo de halógeno diferente u otro grupo reactivo apropiado. En varias realizaciones, X^{H1} es -Br, -I o -H. En varias realizaciones, X^{H2} es -Br, -Cl, -OTf, -OTs u -OMs, u otro resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille.



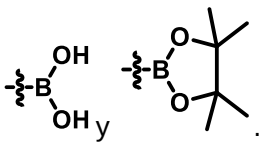
En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A-int-a) se hace reaccionar con el compuesto que comprende R^{1a} y R^{1b}. En varias realizaciones, el compuesto que comprende R^{1a} y R^{1b} es una cetona o un aldehído (por ejemplo, en donde R^{1a} es -H). En varias realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de agente de metalación (por ejemplo, *n*-butil-litio) y disolvente. En varias realizaciones, el agente de metalación intercambia X^{H1} con un metal (por ejemplo, Li). En varias realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (A-int-b) tras la adición nucleófila (por ejemplo, adición 1,2) del compuesto de Fórmula (A-int-a) al carbonilo del compuesto que comprende R^{1a} y R^{1b}. En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A-int-b.1) se puede someter luego a condiciones de acoplamiento para proporcionar un compuesto de Fórmula (A) o Fórmula (I), como se muestra en el Esquema A1b.

Esquema A1b



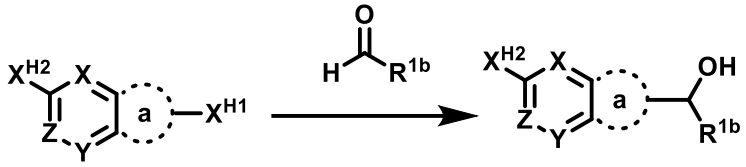
(A-int-b) **(A.1)**

Como se ilustra en el Esquema A1b, los compuestos de Fórmula (A.1) (por ejemplo, de Fórmula (A) en donde R^{1c} es -H y m es 0) se pueden preparar mediante la reacción de un producto intermedio de Fórmula (A-int-b), en la que X^{H2} representa un átomo de halógeno adecuado (por ejemplo, -Cl) o un grupo reactivo similar con un producto intermedio de B-R^2, en donde B representa un resto reactivo adecuado, tal como un ácido borónico, un éster de boronato (o borónico) (por ejemplo, un éster de pinacol) o un grupo trialquilestannilo (por ejemplo, tributilestannilo) en una reacción de acoplamiento cruzado (por ejemplo, Suzuki o Stille). En varias realizaciones, se realiza un acoplamiento de Suzuki usando un catalizador de paladio o metal de transición similar junto con ligandos apropiados de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía, y como se proporciona en los Ejemplos a continuación. En varias realizaciones, el grupo ácido borónico y un grupo éster borónico (por ejemplo, un éster de boronato de pinacol) pueden estar representados por las siguientes estructuras, respectivamente:



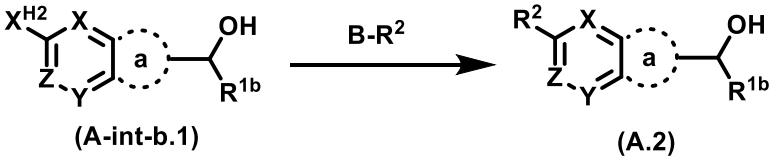
.

Esquema A1a.1



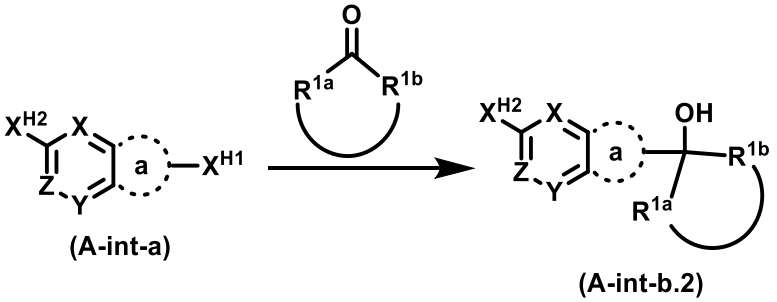
Como se proporciona en el Esquema A1a.1 y el Esquema A1b.1, la síntesis de un compuesto de Fórmula (A) o Fórmula (I) puede emplear un producto intermedio de Fórmula (A-int-a), en el que cada uno de X^{H1} y X^{H2} es independientemente un átomo de halógeno adecuado (por ejemplo, -F, -Cl, -Br, -I, etc.) o un grupo reactivo similar. En varias realizaciones, cada uno de X^{H1} y X^{H2} es un átomo de halógeno diferente u otro grupo reactivo apropiado. En varias realizaciones, X^{H1} es -Br, -I o -H. En varias realizaciones, X^{H2} es -Br, -Cl, -OTf, -OTs u -OMs, u otro resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille. En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A-int-a) se hace reaccionar con un aldehído que comprende R^{1b}. En varias realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de agente de metalación (por ejemplo, *n*-butil-litio) y disolvente. En varias realizaciones, el agente de metalación intercambia X^{H1} con un metal (por ejemplo, Li). En varias realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (A-int-b.1) tras la adición nucleófila (por ejemplo, adición 1,2) al aldehído carbonilo. En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A-int-b.1) se puede someter luego a condiciones de acoplamiento para proporcionar un compuesto de Fórmula (A) o Fórmula (I), como se muestra en el Esquema A1b.

Esquema A1b.1



Como se ilustra en el Esquema A1b.1, los compuestos de Fórmula (A.2) (por ejemplo, de Fórmula (A) en donde R^{1c} y R^{1b} son cada uno -H y m es 0) se pueden preparar mediante la reacción de un producto intermedio de Fórmula (A-int-b.1), en donde X^{H2} representa un átomo de halógeno adecuado (por ejemplo, -Cl) o un grupo reactivo similar con un producto intermedio de B-R^2, en donde B representa un resto reactivo adecuado, tal como un ácido borónico, un éster de boronato (o borónico) (por ejemplo, un éster de pinacol) o un grupo trialquilestannilo (por ejemplo, tributilestannilo) en una reacción de acoplamiento cruzado (*por ejemplo*, Suzuki o Stille). En varias realizaciones, se realiza un acoplamiento de Suzuki usando un catalizador de paladio o metal de transición similar junto con ligandos apropiados de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía, y como se proporciona en los Ejemplos a continuación.

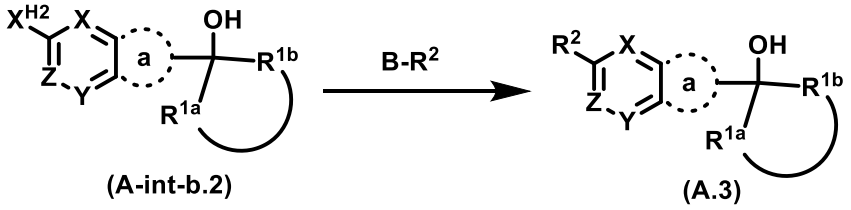
Esquema A2a.1



En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A-int-a) se hace reaccionar con una cetona cíclica que comprende R^{1a} y R^{1b} (por ejemplo, en donde el ciclo formado por R^{1a} y R^{1b} es como se define en la Fórmula (A), etc.). En varias realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de agente de metalación (por ejemplo, *n*-butil-litio) y disolvente. En varias realizaciones, el agente de metalación intercambia X^{H1} con un metal (por ejemplo, Li). En varias realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (A-int-b.2) tras la adición nucleófila (por ejemplo, adición 1,2) al carbonilo de cetona. En varias realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (A-int-b.2).

En varias realizaciones, como se muestra en el Esquema A2b.1, el compuesto de Fórmula (A-int-b.2) puede someterse a condiciones de acoplamiento para proporcionar un compuesto de Fórmula (A.2).

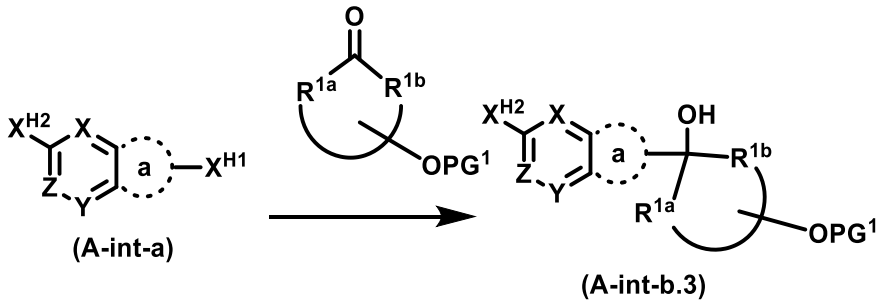
Esquema A2b.1



Como se ilustra en el Esquema A2b.1, los compuestos de Fórmula (A.3) (por ejemplo, de Fórmula (A) o Fórmula (I)) se pueden preparar mediante la reacción de un producto intermedio de Fórmula (A-int-b.2), en la que X^{H2} representa un átomo de halógeno adecuado (por ejemplo, -Cl) o un grupo reactivo similar con un producto intermedio de B-R^2, en donde B representa un resto reactivo adecuado, tal como un ácido borónico, éster de boronato (o borónico) (por ejemplo, un éster de pinacol), o un grupo trialquil-estannilo (por ejemplo, tributil-estannilo) en una reacción de acoplamiento cruzado (por ejemplo, Suzuki o Stille). En varias realizaciones, se realiza un acoplamiento de Suzuki usando un catalizador de paladio o metal de transición similar junto con ligandos apropiados de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía, y como se proporciona en los Ejemplos a continuación. En varias realizaciones, las otras variables del Producto intermedio de Fórmula (A-Int-b.2) o el compuesto de Fórmula (A.3)

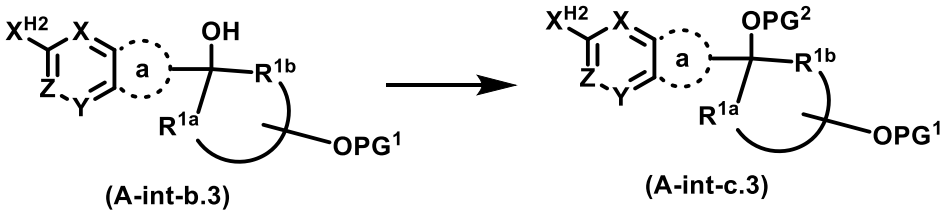
son como se definen en cualquier otra parte en el presente documento, incluyendo como se define en la Fórmula (A).

Esquema A2a.2



En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A-int-a) se hace reaccionar con una cetona cíclica que comprende R^{1a} y R^{1b} en donde el ciclo formado por R^{1a} y R^{1b} incluye un sustituyente hidroxilo protegido. En varias realizaciones, el sustituyente hidroxilo del ciclo R^{1a} y R^{1b} puede desprotegerse posteriormente para revelar el grupo hidroxilo. En varias realizaciones, el grupo hidroxilo puede entonces funcionalizarse adicionalmente para proporcionar una sustitución del ciclo R^{1a} y R^{1b}. En varias realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de agente de metalación (por ejemplo, *n*-butil-litio) y disolvente. En varias realizaciones, el agente de metalación intercambia X^{H1} con un metal (por ejemplo, Li). En varias realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (A-int-b.3) tras la adición nucleófila (por ejemplo, adición 1,2) al carbonilo de cetona. En varias realizaciones, el grupo protector del hidroxilo (por ejemplo, PG^1), es un grupo protector de hidroxilo adecuado (por ejemplo, bencilo, *terc*-butildimetilsililo (TBS), *terc*-butildifenilsililo (TBDPS), otro grupo protector de sililo, etc.). En varias realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (A-int-b.3).

Esquema A2b.2



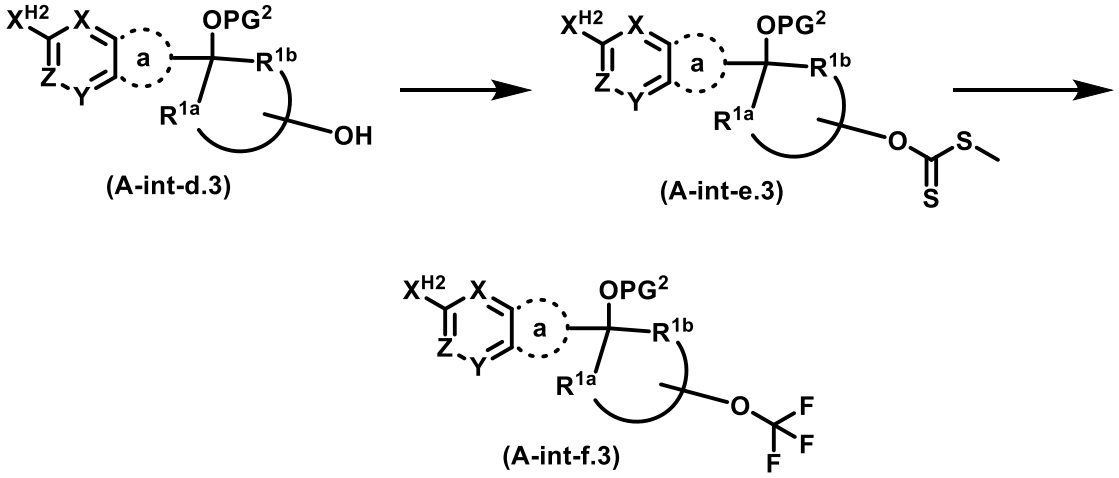
En varias realizaciones, como se muestra en el Esquema A2b.2, el alcohol terciario del compuesto de Fórmula (A-int-b.3) se puede proteger usando un segundo grupo protector (PG^2). En varias realizaciones, el grupo protector del alcohol terciario es un grupo protector ortogonal a PG^1. En varias realizaciones, PG^2 es un grupo acilo. En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A-int-b.3) se hace reaccionar con un agente acilante (por ejemplo, anhídrido acético) para proporcionar el compuesto de Fórmula (A-int-c.3).

Esquema A2c.2



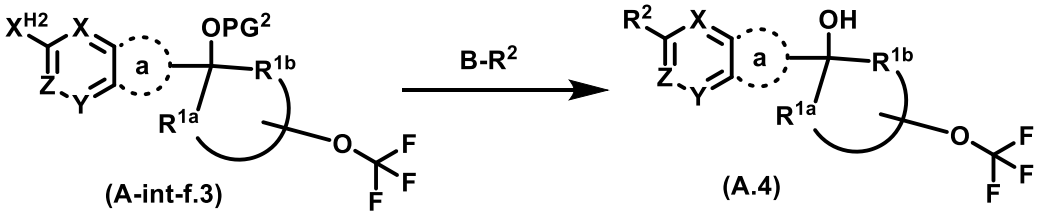
En varias realizaciones, como se muestra en el Esquema A2c.2, el PG^1 se puede retirar usando una etapa de desprotección. En varias realizaciones, en donde PG^1 es un grupo protector de sililo, se usa un agente desprotector de sililo. En varias realizaciones, el grupo desprotector de sililo es fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF).

Esquema A2d.2



En varias realizaciones, como se muestra en el Esquema A2d.2, el sustituyente hidroxilo del ciclo R^{1a} y R^{1b} se puede convertir en un grupo ((metiltio)carbonotioil)oxi a través de la reacción con hidruro de sodio (NaH) y CS_2 seguido de yoduro de metilo (MeI), proporcionando el Producto intermedio (A-int-e.3). A partir de entonces, el Producto intermedio (A-int-f.3) se forma mediante la reacción del Producto intermedio (A-int-e.3) con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en presencia de HF-piridina.

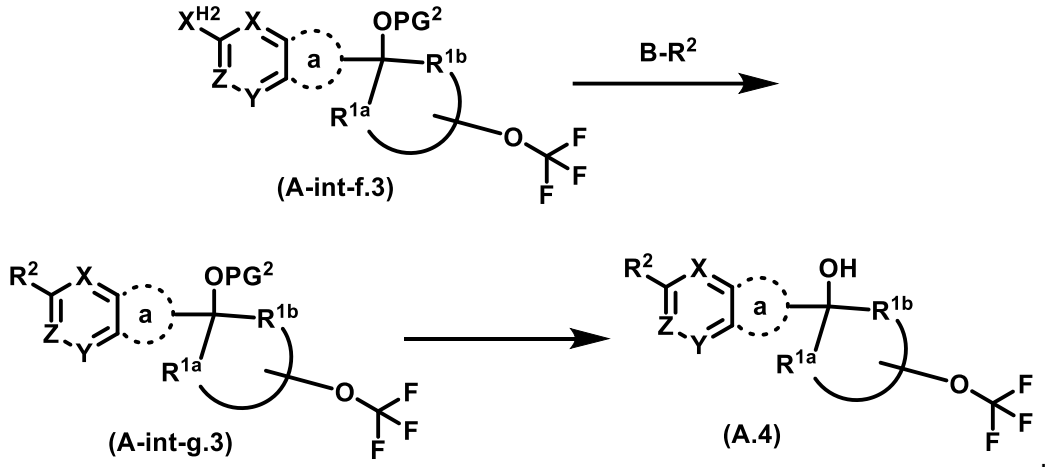
Esquema A2e.2



Como se ilustra en el Esquema A2e.2, los compuestos de Fórmula (A) o Fórmula (I) se pueden preparar mediante la reacción de un producto intermedio de Fórmula (A-int-f.3), en el

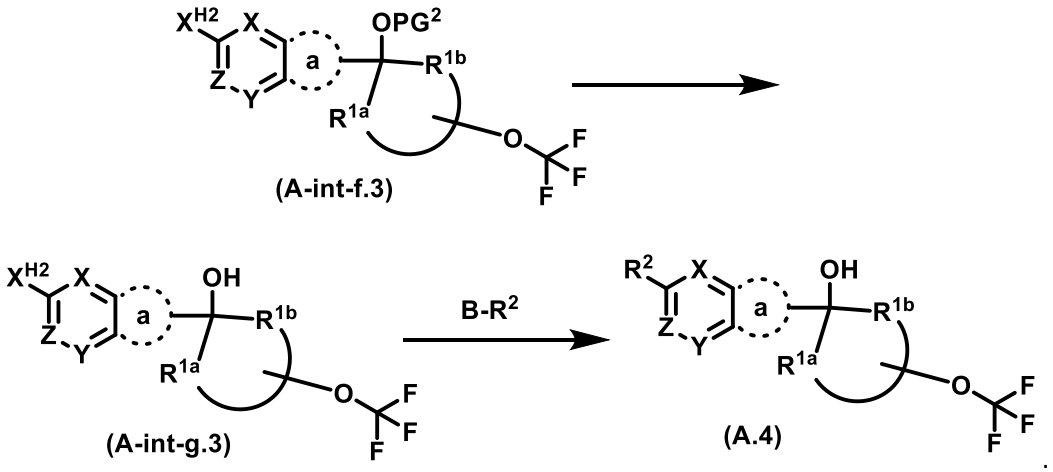
que X^{H2} representa un átomo de halógeno adecuado (por ejemplo, -Cl) o un grupo reactivo similar con un producto intermedio de B-R^2, en donde B representa un resto reactivo adecuado, tal como un ácido borónico, éster de boronato (o borónico) (por ejemplo, un éster de pinacol) o un grupo trialquilestannilo (por ejemplo, tributilestannilo) en una reacción de acoplamiento cruzado (*por ejemplo*, Suzuki o Stille). En varias realizaciones, se realiza un acoplamiento de Suzuki usando un catalizador de paladio o metal de transición similar junto con ligandos apropiados de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía, y como se proporciona en los Ejemplos a continuación. En varias realizaciones, PG^2 se desprotege usando una base (por ejemplo, carbonato de potasio) en una reacción de desprotección y acoplamiento en un solo recipiente para proporcionar el compuesto de Fórmula (A.4). Alternativamente, la etapa de desprotección se puede realizar como una etapa separada después de realizar el acoplamiento, como se muestra en Alt-1-A2e.2.

Esquema Alt-1-A2e.2

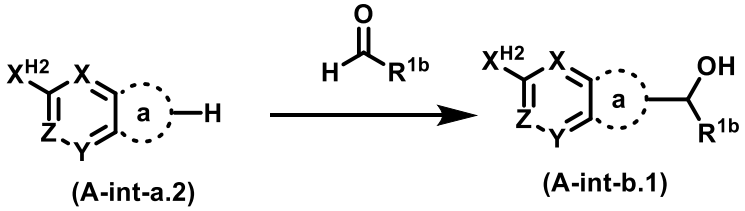


Como otra alternativa, como se muestra en el Esquema Alt-2-A2e.2, PG^2 puede desprotegerse antes de la reacción de acoplamiento:

Esquema Alt-2-A2e.2

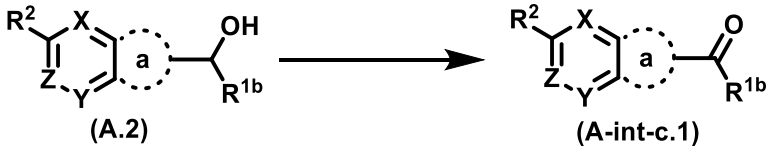


Esquema A3a



En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A-int-a.2) se hace reaccionar con un aldehído que comprende R^{1b}. En varias realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte (por ejemplo, diisopropilamida de litio (LDA)) y disolvente. En varias realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (A-int-b.1). Al igual que en el compuesto de Fórmula (A-int-a.2), las otras variables del compuesto de Fórmula (A-int-b.1) pueden ser como se define en otra parte en el presente documento, incluso como se define en la Fórmula (A). En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (A-int-b.1) se somete luego a condiciones de acoplamiento para proporcionar un compuesto de Fórmula (A) o Fórmula (I), como se muestra en el Esquema A1b.

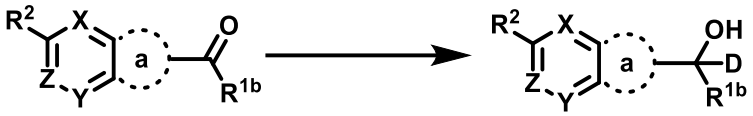
Esquema A4a



En varias realizaciones, un alcohol secundario que tiene una estructura de Fórmula (A.2), como se muestra en el Esquema A4a, puede oxidarse usando un agente oxidante para proporcionar una cetona. En varias realizaciones, el agente oxidante es peryodinano de Dess-Martin. Al igual que en el compuesto de Fórmula (A-int-a.2), etc., las otras variables del

compuesto de Fórmula (A-int-c.1) pueden ser como se define en otra parte en el presente documento, incluso como se define en la Fórmula (A).

Esquema A4b

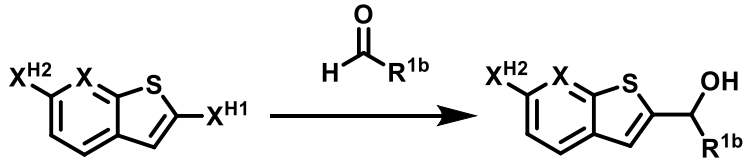


(A-int-c.1) **(A.5)**

En varias realizaciones, un alcohol secundario que tiene la Fórmula (A-int-c.1), como se muestra en el Esquema A4b, se puede hacer reaccionar con un agente deuterante para proporcionar un compuesto deuterado de Fórmula (A.5). En varias realizaciones, el agente deuterante es $NaBD_4$. Las otras variables de la Fórmula (A.4) pueden ser como se define en otra parte en el presente documento, incluyendo como se define en la Fórmula (A).

Como se ilustra en los Esquemas 1a-1c, los compuestos de Fórmula (A) o Fórmula (I) se pueden preparar usando el producto intermedio de Fórmula (I-int-a) y un producto intermedio de Fórmula (I-int-b), en el que cada uno de X^{H1} y X^{H2} es independientemente un átomo de halógeno adecuado (por ejemplo, -F, -Cl, -Br, -I, etc.) o un grupo reactivo similar. En varias realizaciones, cada uno de X^{H1} y X^{H2} es un átomo de halógeno diferente u otro grupo reactivo apropiado. En varias realizaciones, X^{H1} es -Br, -I o -H. En varias realizaciones, X^{H2} es -Br, -Cl, -OTf, -OTs u -OMs, u otro resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille.

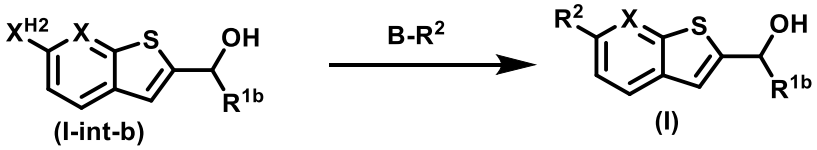
Esquema 1a



(I-int-a) **(I-int-b)**

En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (I-int-a) se hace reaccionar con un aldehído que comprende R^{1b}. En varias realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de agente de metalación (por ejemplo, *n*-butil-litio) y disolvente. En varias realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I-int-b). En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (I-int-b) se somete luego a condiciones de acoplamiento para proporcionar un compuesto de Fórmula (A) o Fórmula (I), como se muestra en el Esquema 1b.

Esquema 1b

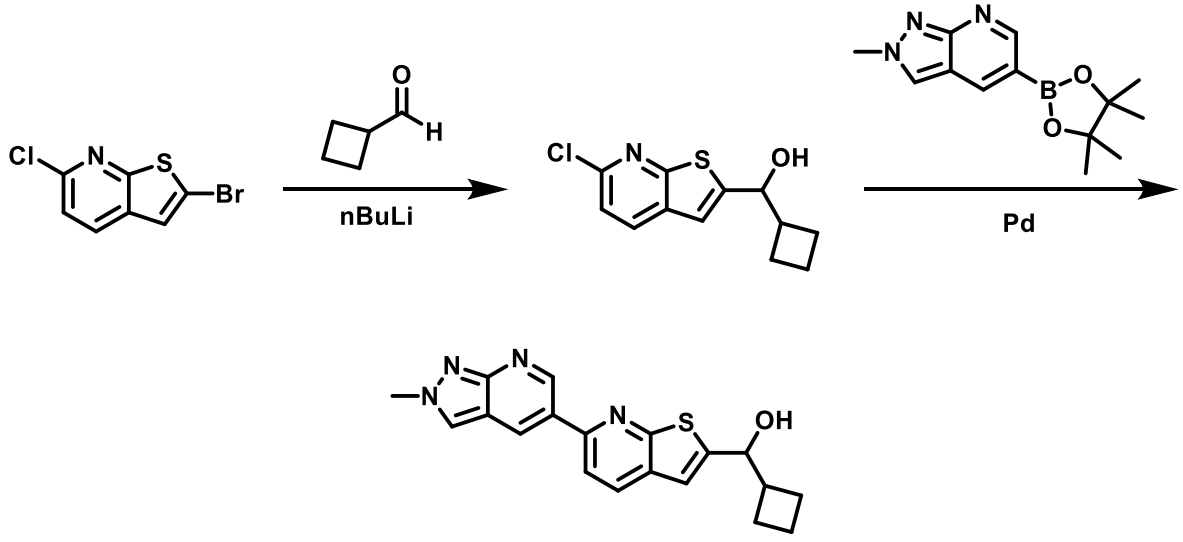


(I-int-b) **(I)**

Como se ilustra en el Esquema 1b, los compuestos de Fórmula (A) o Fórmula (I) se pueden preparar mediante la reacción de un producto intermedio de Fórmula (I-int-b), en el que X^{H2} representa un átomo de halógeno adecuado (por ejemplo, -Cl) o un grupo reactivo similar con un producto intermedio de B-R^2, en donde B representa un resto reactivo adecuado, tal como un éster de ácido borónico (por ejemplo, un éster de pinacol) o un grupo trialquil-estannilo (por ejemplo, tributil-estannilo) en una reacción de acoplamiento cruzado (*por ejemplo*, Suzuki o Stille). En varias realizaciones, se realiza un acoplamiento de Suzuki usando un catalizador de paladio o metal de transición similar junto con ligandos apropiados de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía, y como se proporciona en los Ejemplos a continuación.

El Esquema 1c proporciona una ilustración representativa y no limitativa de la síntesis realizada en los Esquemas 1a y 1b:

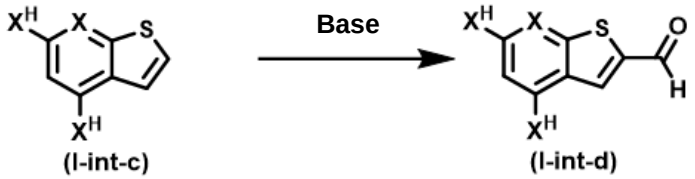
Esquema 1c



B18

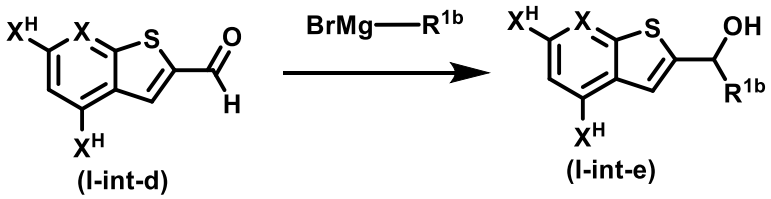
Como se ilustra en los Esquemas 2a-d, los compuestos de Fórmula (A) o Fórmula (I) se pueden preparar usando un producto intermedio de Fórmula (I-int-c), un producto intermedio de Fórmula (I-int-d), un producto intermedio de Fórmula (I-int-e), un producto intermedio de Fórmula (I-int-f) y un producto intermedio de Fórmula (I-int-g). En varias realizaciones, cada X^H representa independientemente un átomo de halógeno adecuado (por ejemplo, -Cl, -Br, etc.) o un grupo reactivo similar.

Esquema 2a



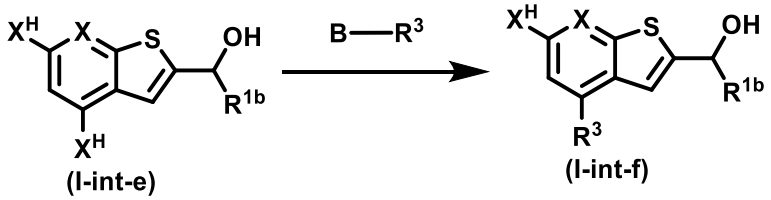
Como se ilustra en el Esquema 2a, un producto intermedio de Fórmula (I-int-d) se puede preparar a partir de un producto intermedio de Fórmula (I-int-e), en el que cada X^H representa independientemente un átomo de halógeno adecuado (por ejemplo, -Cl, -Br, etc.) o un grupo reactivo similar. En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (I-int-c) se hace reaccionar con una base (por ejemplo, LDA). En varias realizaciones, la base se añade al compuesto de Fórmula (I-int-c) a temperatura reducida (por ejemplo, -78 °C). En varias realizaciones, se añade dimetilformamida (DMF). La reacción se inactiva para proporcionar un compuesto de Fórmula (I-int-d). En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (I-int-d) posteriormente se hace reaccionar con un reactivo de Grignard para proporcionar un compuesto de Fórmula (I-int-e), como se muestra en el Esquema 2b.

Esquema 2b



Como se ilustra en el Esquema 2b, se puede hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (I-int-d) con un compuesto de haluro de magnesio R^{1b} (por ejemplo, MgBr) en disolvente. En varias realizaciones, la reacción se lleva a cabo a temperatura reducida (por ejemplo, 0 °C). En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula (I-int-e) se somete posteriormente a condiciones de acoplamiento cruzado para proporcionar un compuesto de Fórmula (I-int-f), como se muestra en el Esquema 2c.

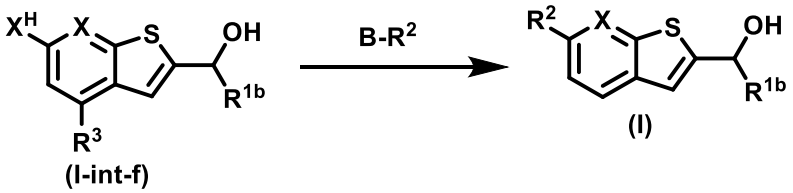
Esquema 2c



Como se ilustra en el Esquema 2c, en condiciones de acoplamiento, el producto intermedio de Fórmula (I-int-b) proporciona el producto intermedio de Fórmula (I-int-f) tras el

acoplamiento con un producto intermedio de B-R^3, en donde B representa un resto reactivo adecuado, tal como un ácido borónico, un éster de ácido borónico (por ejemplo, un éster de pinacol) o un resto trialquilestannilo (por ejemplo, tributilo) en una reacción de acoplamiento cruzado (por ejemplo, Suzuki, Stille, etc.). En varias realizaciones, se realiza un acoplamiento de Suzuki usando un catalizador de paladio o metal de transición similar junto con ligandos apropiados de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía, y como se proporciona en los Ejemplos a continuación. En varias realizaciones, el producto intermedio de Fórmula (I-Int-f) se somete además a condiciones de acoplamiento para proporcionar un compuesto de Fórmula (A) o Fórmula (I), como se muestra en el Esquema 2d.

Esquema 2d

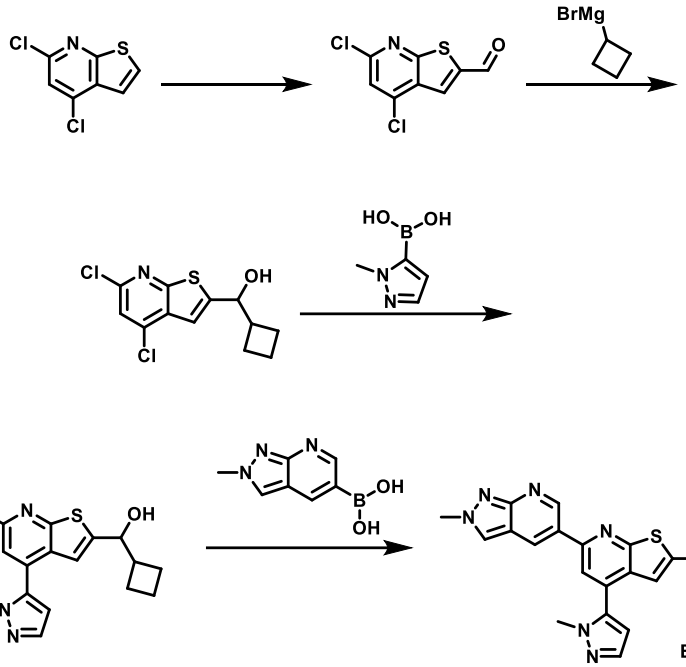


(I-int-f) (I)

Como se ilustra en el Esquema 2d, los compuestos de Fórmula (A) o Fórmula (I) se pueden preparar mediante la reacción de un producto intermedio de Fórmula (I-int-f), en el que X^H representa un átomo de halógeno adecuado (por ejemplo, -Cl) o un grupo reactivo similar con un producto intermedio de B-R^2, en donde B representa un resto reactivo adecuado, tal como un ácido borónico, un éster de ácido borónico (por ejemplo, un éster de pinacol) o un grupo trialquilestannilo (por ejemplo, tributilo) en una reacción de acoplamiento cruzado (*por ejemplo*, Suzuki o Stille). En varias realizaciones, se realiza un acoplamiento de Suzuki usando un catalizador de paladio o metal de transición similar junto con ligandos apropiados de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía, y como se proporciona en los Ejemplos a continuación.

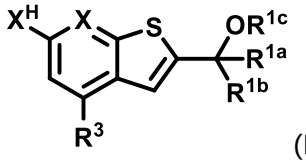
Esquema 2e

El Esquema 2e proporciona una ilustración representativa y no limitativa de la síntesis realizada en los Esquemas 2A-2D:



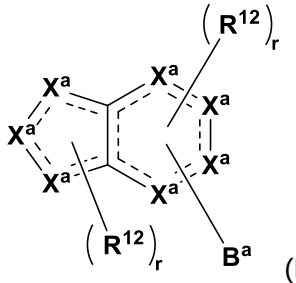
En el presente documento se proporciona como Realización 336 un método para fabricar el compuesto de la Realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método:

realizar un acoplamiento de Suzuki entre un compuesto de Fórmula (I-int)



(I-int)

con un compuesto de Fórmula (R2-B):



(R2-B);

donde

X^H es un resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille;

B^a es un grupo ácido borónico o un grupo éster borónico;

"$\overline{\text{----}}$" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

cada caso de r es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde en donde dos casos de r tienen lugar en el mismo grupo R^2, el total de ambos valores de r combinados no excede 5;

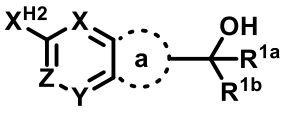
cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente -OH, oxo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}. En varias realizaciones, un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, no se une nitrógeno del anillo -N= a un R^{12} para proporcionar un catión. En varias realizaciones, X^H es un halógeno adecuado. En varias realizaciones, X^H es -Cl, -Br o -I. En varias realizaciones, X^H es -Br o -Cl. En varias realizaciones, X^H es otro resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille. En varias realizaciones, X^H es -OTf, -OTs u -OMs. En varias realizaciones, B^a es un éster de pinacol de ácido borónico.

Varias realizaciones proporcionadas en el presente documento y en los siguientes párrafos se refieren a productos intermedios. En varias realizaciones, las variables de estos productos intermedios se pueden definir como se proporciona a continuación o como se define en otra parte en el presente documento. Por lo tanto, por ejemplo, cuando R^3 (o R^{1a}, R^{1b} o cualquier otra variable) se define de una manera para la Fórmula (A) o la Fórmula (I) y de otra manera para la Fórmula (I-int-1), la definición de R^3 (o R^{1a}, R^{1b} o cualquier otra variable) en la Fórmula (I) puede usarse en sustitución de la definición de R^3 (o R^{1a}, R^{1b} o cualquier otra variable) en la Fórmula (I-int-1) y viceversa. Del mismo modo, las definiciones para variables similares en dos productos intermedios diferentes se pueden usar indistintamente.

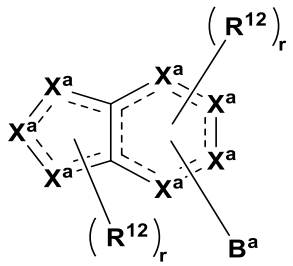
En el presente documento se proporciona como Realización 337 un método para fabricar el compuesto o sal de la Realización 1, comprendiendo el método:

realizar un acoplamiento de Suzuki entre un compuesto de Fórmula (A-int-b)



(A-int-b) (A-int-b)

con un compuesto de Fórmula (R2-B):



(R2-B);

donde

X^H es un -Br o -Cl;

B^a es un grupo ácido borónico o un grupo éster borónico;

"----" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando dos casos de r tienen lugar en el mismo grupo R^2, el total de ambos valores de r combinados no excede 5;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}; y

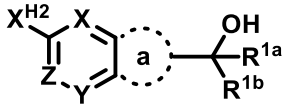
cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6};

donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo; y

en donde, cuando R^b es alquilo C_{1-6} o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo, entonces R^b puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}.

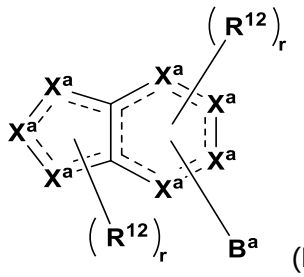
En el presente documento se proporciona como Realización 338 un compuesto o sal de la realización 1, elaborado mediante un método que comprende:

realizar un acoplamiento de Suzuki entre un compuesto de Fórmula (A-int-b)



(A-int-b) (A-int-b)

con un compuesto de Fórmula (R2-B):



(R2-B);

donde

X^H es un -Br o -Cl;

B^a es un grupo ácido borónico o un grupo éster borónico;

"----" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando dos casos de r tienen lugar en el mismo grupo R^2, el total de ambos valores de r combinados no excede 5;

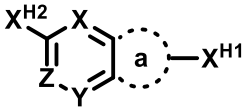
cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6};

donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo; y

en donde, cuando R^b es alquilo C_{1-6} o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo, entonces R^b puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}.

En el presente documento se proporciona como Realización 339 un método para fabricar el compuesto o sal de la Realización 1 o 27, comprendiendo el método usar un compuesto de Fórmula (A-int-a) como producto intermedio:



(A-int-a)

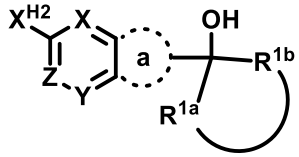
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

donde

X^{H1} es -Cl, -Br o -I; y

X^{H2} es -Cl, -Br, -OTf, -OTs u -OMs.

En el presente documento se proporciona como Realización 340 un método para fabricar el compuesto o sal de la Realización 1 o 27, comprendiendo el método usar un compuesto de Fórmula (A-int-b.2) como producto intermedio:



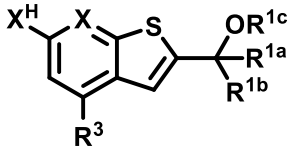
(A-int-b.2)

donde

X^{H2} -Cl, -Br, -I, -OTf, -OTs u -OMs; y

R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo o heterociclilo C_{3-10} que tiene de 3 a 10 miembros de anillo, en donde el ciclo R^{1a} y R^{1b} está no sustituido o sustituido.

En el presente documento se proporciona como Realización 341 un compuesto de Fórmula (I-int-1):

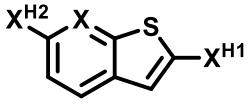


(I-int-1);

en donde X^H es un resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille; R^{1a} es -H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}; en donde R^{1a} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}; R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo; en donde R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}; o, como alternativa, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo; en donde el ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-6}; R^{1c} es -H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}; en donde R^{1c} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-6}; R^3 es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo; en donde R^3 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3},

alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-6}, o dos sustituyentes R^3 juntos forman un carbociclilo C_{3-6} o un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo; en donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo; en donde R^b puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, X^H es un halógeno adecuado. En varias realizaciones, X^H es -Cl, -Br o -I. En varias realizaciones, X^H es -Br o -Cl. En varias realizaciones, X^H es otro resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille. En varias realizaciones, X^H es -OTf, -OTs u -OMs.

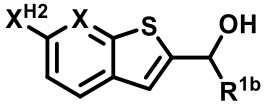
En el presente documento se proporciona como Realización 342 un compuesto de Fórmula (I-int-a):



(I-int-a)

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; en donde X es N o CH; X^{H1} es -H o halógeno; y X^{H2} es un resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille. En varias realizaciones, X^{H1} es halógeno. En varias realizaciones, X^{H1} es -Cl, -Br o -I. En varias realizaciones, X^{H1} es -H. En varias realizaciones, cuando se trata de -H, X^{H1} se puede retirar e intercambiar por un átomo de Li (por ejemplo, usando un agente litiante tal como *n*-butil-litio). En varias realizaciones, X^{H2} es un halógeno adecuado. En varias realizaciones, X^{H2} es -Br o -Cl. En varias realizaciones, X^{H2} es otro resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille. En varias realizaciones, X^{H2} es -OTf, -OTs u -OMs (u otro resto a base de sulfonato). En varias realizaciones, X^{H2} es -Br, -Cl, -OTf, -OTs u -OMs.

En el presente documento se proporciona como Realización 343 un compuesto de Fórmula (I-int-b):

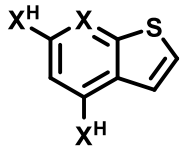


(I-int-b)

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; en donde X es N o CH; X^{H2} es un resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille; R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo; en donde R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}; en donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos

sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo; y en donde R^b puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, X^{H2} es un halógeno adecuado. En varias realizaciones, X^{H2} es -Br o -Cl. En varias realizaciones, X^{H2} es otro resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille. En varias realizaciones, X^{H2} es -OTf, -OTs u -OMs. En varias realizaciones, X^{H2} es -Br, -Cl, -OTf, -OTs u -OMs.

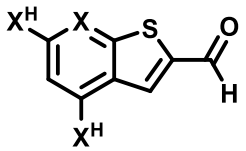
En el presente documento se proporciona como Realización 344 un compuesto de Fórmula (I-int-c):



(I-int-c)

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; en donde X es N o CH; y cada caso de X^H es un resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille. En varias realizaciones, cada caso de X^H es un halógeno adecuado. En varias realizaciones, cada caso de X^H es independientemente -Br o -Cl. En varias realizaciones, al menos un caso de X^H es otro resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille (por ejemplo, -OTf, -OTs u -OMs).

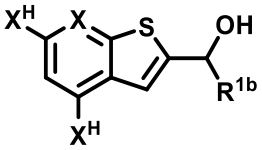
En el presente documento se proporciona como Realización 345 un compuesto de Fórmula (I-int-d):



(I-int-d)

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; en donde X es N o CH; y cada caso de X^H es un resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille. En varias realizaciones, cada caso de X^H es un halógeno adecuado. En varias realizaciones, cada caso de X^H es independientemente -Br o -Cl. En varias realizaciones, al menos un caso de X^H es otro resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille (por ejemplo, -OTf, -OTs u -OMs).

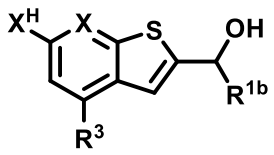
En el presente documento se proporciona como Realización 346 un compuesto de Fórmula (I-int-e):



(I-int-e)

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; en donde X es N o CH; R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo; en donde R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}; cada caso de X^H es un resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille; en donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo; y en donde R^b puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, cada caso de X^H es un halógeno adecuado. En varias realizaciones, cada caso de X^H es independientemente -Br o -Cl. En varias realizaciones, al menos un caso de X^H es otro resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille (por ejemplo, -OTf, -OTs u -OMs).

En el presente documento se proporciona como Realización 347 un compuesto de Fórmula (I-int-f):



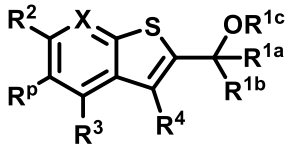
(I-int-f)

en donde X es N o CH; R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo; en donde R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}; R^3 es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo, o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo; en donde R^3 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-6}, o dos sustituyentes R^3 juntos forman un carbociclilo C_{3-6} o un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo; X^H es un resto apropiado para el acoplamiento de Suzuki o Stille; en donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6} o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo; y en donde R^b puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}. En varias realizaciones, X^H es -Cl, -Br o -I. En varias realizaciones, X^H es -Cl o -Br. En varias realizaciones, X^H es -Cl. En varias realizaciones, X^H es -Br.

REALIZACIONES ENUMERADAS

A continuación se proporcionan ejemplos de realizaciones ilustrativas enumeradas que no pretenden limitar el resto de la divulgación.

A1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

donde

X es N o CH;

R^{1a} es -H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

en donde R^{1a} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo;

en donde R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

o, alternativamente, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo;

en donde el ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-6};

R^{1c} es -H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6};

en donde R^{1c} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-6};

R^2 es cicloalquilo C_{3-20}, cicloalquenilo C_{3-20}, cicloalquinilo C_{8-20}, arilo C_{6-18}, heteroarilo que tiene de 5 a 20 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 3 a 20 miembros de anillo;

en donde R^2 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH, alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6};

R^3 es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo;

en donde R^3 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-6}, o dos sustituyentes R^3 juntos forman un carbociclilo C_{3-6} o un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo;

R^4 es -H o $-N(R^a)_2$ donde cada caso de R^a, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^a juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo;

en donde R^a puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3};

R^p es -H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6};

en donde R^p puede ser uno o más sustituyentes no sustituidos o sustituidos, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo; y

en donde R^b puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}.

A2. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto de Fórmula (I) no es:

6-fenil-4-(trifluorometil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-metanol;

6-ciclopropilbenzo[*b*]tiofeno-2-metanol;

6-fenilbenzo[*b*]tiofeno-2-metanol;

6-[3-[(dimetilamino)metil]biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzo[*b*]tiofeno-2-metanol;

A3. El compuesto o sal de la Realización A1 o A2, en donde R^2 no es fenilo no sustituido.

A4. El compuesto o sal de la Realización A1 o A2, en donde, cuando R^2 es ciclopropilo no sustituido, fenilo no sustituido o cicloalquenilo no sustituido o sustituido, entonces uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no es -H.

A5. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A4, en donde X es N.

A6. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A4, en donde X es CH.

A7. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6, en donde R^{1a} es -H, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3}.

A8. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6, en donde R^{1a} es alquilo C_{1-3}.

A9. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6, en donde R^{1a} es haloalquilo C_{1-3}.

A10. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A9, en donde R^{1a} está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

A11. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A10, en donde R^{1a} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

A12. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A11, en donde R^{1a} está sustituido con 1 o 2 sustituyentes.

A13. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A12, en donde R^{1a} está sustituido con 1 sustituyente.

A14. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A13, en donde, cuando R^{1a} está sustituido, cada sustituyente R^{1a} es independientemente -F, -OH o alcoxi C_{1-3}.

A15. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A9, en donde R^{1a} está no sustituido.

A16. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6, en donde R^{1a} es -H, metilo o CF_3.

A17. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6, en donde, cuando R^{1a} es -H.

A18. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6, en donde, cuando R^{1a} es $-CH_3$.

A19. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6, en donde, cuando R^{1a} es $-CF_3$.

A20. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A19, en donde R^{1b} es -H, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo.

A21. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A20, en donde, cuando R^{1b} es heterociclilo, el heterociclilo R^{1b} incluye 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o $-S(O)_x-$, donde x es 0, 1 o 2.

A22. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A21, en donde, cuando R^{1b} es heterociclilo, el heterociclilo R^{1b} incluye 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo.

A23. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A22, en donde, cuando R^{1b} es heterociclilo, el heterociclilo R^{1b} incluye 1 miembro de anillo de heteroátomo.

A24. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A23, en donde, cuando R^{1b} es heterociclilo, el miembro o miembros de anillo de heteroátomo de R^{1b} comprenden o consisten en nitrógeno.

A25. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A24, en donde, cuando R^{1b} es heterociclilo, el miembro de anillo de heteroátomo o los miembros de anillo de heteroátomo de R^{1b} comprenden o consisten en oxígeno.

A26. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A20, en donde R^{1b} es alquilo C_{1-3}.

A27. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A20, en donde R^{1b} es haloalquilo C_{1-3}.

A28. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A20, en donde R^{1b} es cicloalquilo C_{3-6}.

A29. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A25, en donde R^{1b} es heterociclilo de 3 a 6 miembros de anillo.

A30. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A29, en donde R^{1b} está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

A31. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A30, en donde R^{1b} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes

A32. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A31, en donde R^{1b} está sustituido con 1 o 2 sustituyentes.

A33. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A32, en donde R^{1b} está sustituido con 1 sustituyente.

A34. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A33, en donde, cuando R^{1b} está sustituido, cada sustituyente R^{1b} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}.

A35. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A34, en donde, cuando R^{1b} está sustituido, cada sustituyente R^{1b} es independientemente -F, -OH, metilo u -OMe.

A36. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A19, en donde R^{1b} es alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}.

A37. El compuesto o sal de la Realización A36, en donde R^{1b} es alquilo C_{1-3} sustituido con alcoxi C_{1-3}.

A38. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A29, en donde R^{1b} está no sustituido.

A39. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A19, en donde R^{1b} es -H.

A40. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-6} o heterociclo de 3 a 6 miembros.

A41. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6 y A40, en donde, cuando R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo, el heterociclilo incluye 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo, cada uno de los cuales es independientemente nitrógeno, oxígeno o $-S(O)_x-$, donde x es 0, 1 o 2.

A42. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6 y A40-A41, en donde, cuando R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo, el heterociclilo incluye 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo.

A43. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6 y A40-A42, en donde, cuando R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo, el heterociclilo incluye 1 miembro de anillo de heteroátomo.

A44. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6 y A40-A43, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo, el miembro de anillo de heteroátomo o los miembros de anillo de R^{1a} y R^{1b} comprenden o consisten en nitrógeno.

A45. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6 y A40-A44, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un heterociclilo y el miembro de anillo de heteroátomo o los miembros de anillo de heteroátomo de R^{1a} y R^{1b} comprenden o consisten en oxígeno.

A46. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6 y A40-A45, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

A47. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6 y A40-A46, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

A48. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6 y A40-A47, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido con 1 o 2 sustituyentes.

A49. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6 y A40-A47, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido con 1 sustituyente.

A50. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6 y A40-A49, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido con alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3} como heteroalquilo.

A51. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A6 y A40-A49, en donde R^{1a} y R^{1b} juntos forman un ciclo que está sustituido y cada sustituyente del ciclo es independientemente -F, -OH, oxo, metilo o metoxi.

A52. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A51, en donde R^{1c} está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

A53. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A52, en donde R^{1c} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

A54. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A53, en donde R^{1c} está sustituido con 1 o 2 sustituyentes.

A55. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A54, en donde R^{1c} está sustituido con 1 sustituyente.

A56. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A51, en donde R^{1c} está no sustituido.

A57. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A51, en donde R^{1c} es -H.

A58. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A56, en donde R^{1c} es alquilo C_{1-3}.

A59. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A51, en donde R^{1c} es metilo.

A60. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es cicloalquilo C_{3-6}, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo.

A61. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A60, en donde R^2 es heteroarilo o heterociclilo y el heteroarilo o heterociclilo R^2 incluye 1, 2, 3, 4 o 5 miembros de anillo de heteroátomo.

A62. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A61, en donde R^2 es heteroarilo o heterociclilo y el heteroarilo o heterociclilo R^2 incluye 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo.

A63. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A62, en donde R^2 es heteroarilo o heterociclilo y el heteroarilo o heterociclilo R^2 incluye 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo.

A64. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A63, en donde R^2 es heteroarilo o heterociclilo y el heteroarilo o heterociclilo R_2 incluye 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo.

A65. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A64, en donde R^2 es heteroarilo o heterociclilo y el heteroarilo o heterociclilo R_2 incluye 1 miembro de anillo de heteroátomo.

A66. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A65, en donde R^2 es heteroarilo o heterociclilo y cada heteroátomo miembro de anillo del anillo R^2 es independientemente nitrógeno, oxígeno o $-S(O)_y-$, donde y es 0, 1 o 2.

A67. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A65, en donde R^2 es heteroarilo o heterociclilo y cada heteroátomo del anillo R^2 es independientemente nitrógeno u oxígeno.

A68. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A65, en donde R^2 es heteroarilo o heterociclilo y cada heteroátomo del anillo R^2 es nitrógeno.

A69. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A60 y A66 a A68, en donde R^2 es heteroarilo que tiene cuatro átomos de anillo N.

A70. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A60 y A66 a A68, en donde el heteroarilo R^2 tiene tres átomos de anillo N.

A71. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A60 y A66 a A68, en donde el heteroarilo R^2 tiene dos átomos de anillo N.

A72. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A60 y A66 a A68, en donde el heteroarilo R^2 tiene un átomo de anillo N.

A73. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A67, en donde R^2 es heteroarilo o heterociclilo y cada heteroátomo del anillo R^2 es oxígeno.

A74. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A73, en donde R^2 es heteroarilo bicíclico condensado o heterocíclico bicíclico condensado.

A75. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A73, en donde R^2 es heteroarilo bicíclico condensado.

A76. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A73, en donde R^2 comprende de 5 a 10 miembros de anillo.

A77. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A73, en donde R^2 comprende de 5 a 9 miembros de anillo.

A78. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A75, en donde R^2 es un heteroarilo de 9 miembros de anillo.

A79. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A73, en donde R^2 es un heteroarilo de 6 miembros de anillo.

A80. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A73, en donde R^2 es un heteroarilo de 5 miembros de anillo.

A81. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A73, en donde R^2 es heterociclilo bicíclico condensado.

A82. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A73, en donde R^2 es un heterociclilo de 9 miembros de anillo.

A83. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A60 y A64 a A68, en donde R^2 es un heterociclilo de 6 miembros de anillo.

A84. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A60 y A64 a A68, en donde R^2 es un heterociclilo de 5 miembros de anillo.

A85. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es cicloalquilo C_{3-6}.

A86. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es cicloalquenilo C_{3-10}.

A87. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es cicloalquinilo C_{8-10}.

A88. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es arilo C_{6-10}.

A89. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A88, en donde R^2 está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes.

A90. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A89, en donde R^2 está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

A91. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A90, en donde R^2 está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes

A92. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A91, en donde R^2 está sustituido con 1 o 2 sustituyentes

A93. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A92, en donde R^2 está sustituido con 1 sustituyente.

A94. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A93, en donde, cuando R^2 está sustituido, cada sustituyente R^2 es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}.

A95. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A93, en donde, cuando R^2 está sustituido, cada sustituyente R^2 es independientemente metilo, etilo o isopropilo.

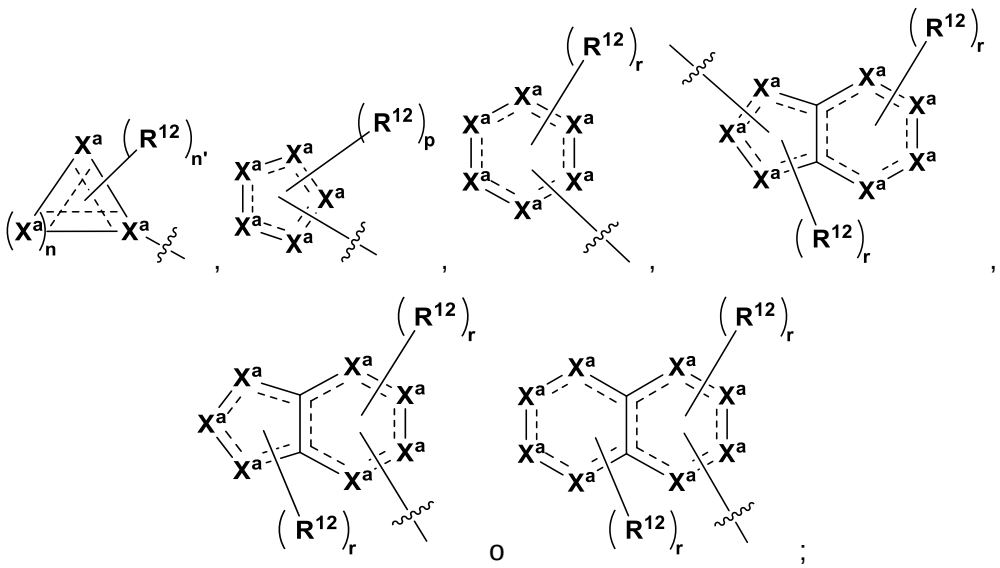
A96. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A93, en donde, cuando R^2 está sustituido, R^2 está sustituido con metilo.

A97. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A93, en donde, cuando R^2 está sustituido, R^2 está sustituido con etilo.

A98. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A93, en donde, cuando R^2 está sustituido, R^2 está sustituido con isopropilo.

A99. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A88, en donde R^2 está no sustituido.

A100. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es



donde

"═══" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

cada caso de n, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de n', cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de p, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

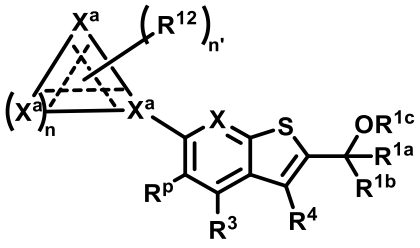
cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando dos casos de r tienen lugar en el mismo grupo R^2, el total de ambos valores de r combinados no excede 5;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6};

en donde un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión.

A101. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde la Fórmula (I) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (I2i):



(I2i);

donde

"----" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

cada caso de n, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5; y

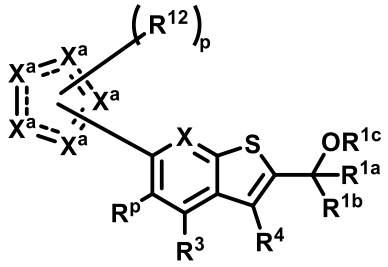
cada caso de n', cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión.

A102. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde la Fórmula (I) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (I2ii):



(I2ii);

donde

"----" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

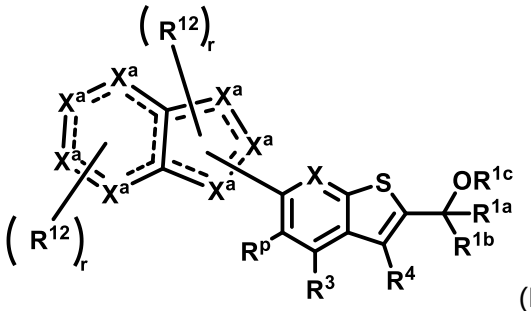
cada caso de p, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión.

A103. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde la Fórmula (I) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (I2iii):



(I2iii);

donde

"⎓" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

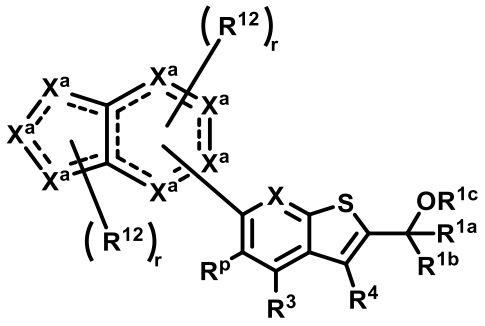
cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando dos casos de r tienen lugar en el mismo grupo R^2, el total de ambos valores de r combinados no excede 5;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión.

A104. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde la Fórmula (I) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (I2iv):



(I2iv);

donde

"- - - -" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

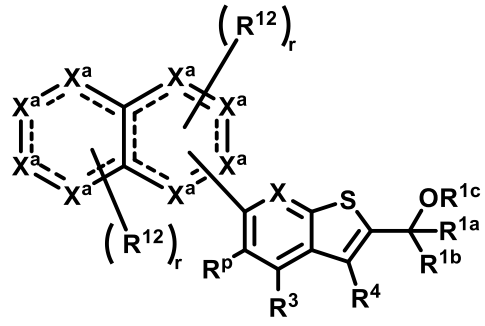
cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando dos casos de r tienen lugar en el mismo grupo R^2, el total de ambos valores de r combinados no excede 5;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión.

A105. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde la Fórmula (I) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (I2v):



(I2v);

donde

"- - - -" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

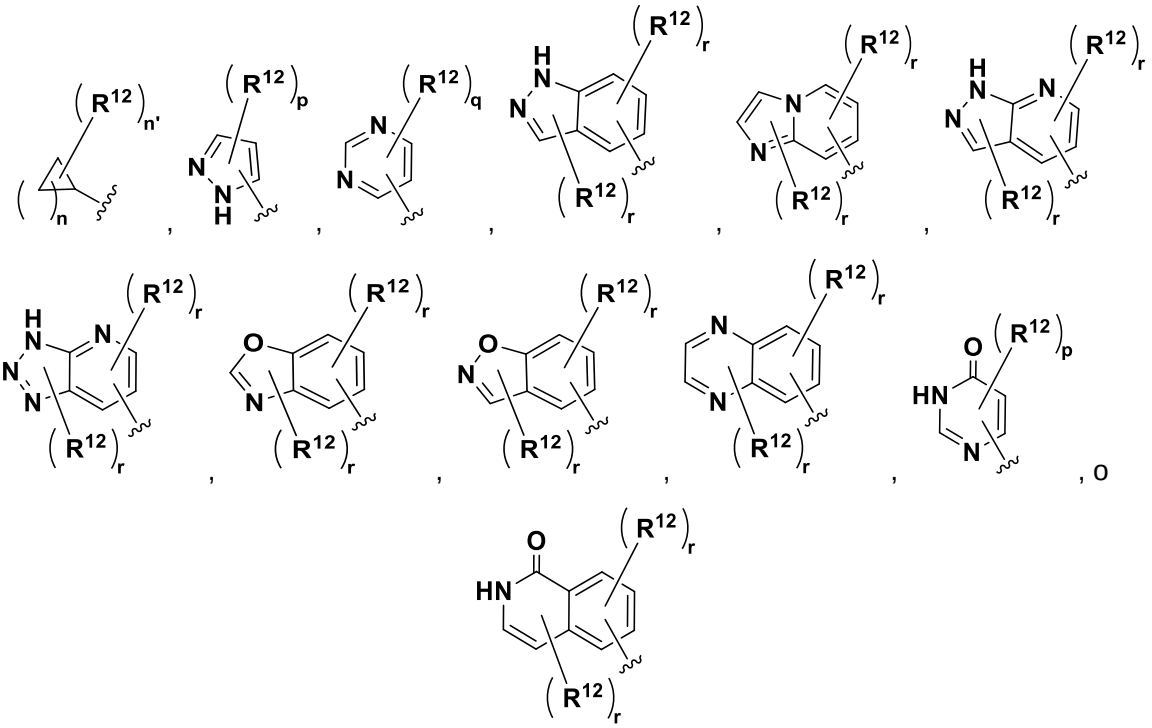
cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando dos casos de r tienen lugar en el mismo grupo R^2, el total de ambos valores de r combinados no excede 5;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión.

A106. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59 y A100, en donde R^2 es



donde

cada caso de n, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de n', cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de p, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

cada caso de q, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando dos casos de r tienen lugar en el mismo grupo R^2, el total de ambos valores de r combinados no excede 5;

cada caso de s, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2;

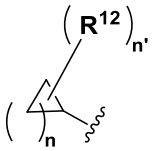
cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde un -H en cualquier miembro de anillo se puede sustituir con R^{12};

en donde un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión.

A107. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es:



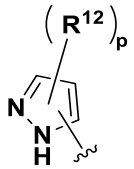
donde

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

n' es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}.

A108. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es:



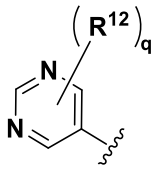
donde

p es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}.

A109. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es:



donde

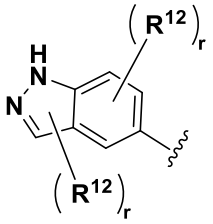
q es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde R12 se puede conectar a un miembro de anillo =N- para proporcionar un catión.

A110. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es:



donde

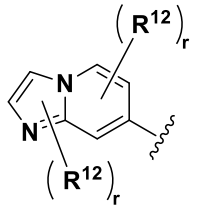
cada caso de r es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde R12 se puede conectar a un miembro de anillo =N- para proporcionar un catión.

A111. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es:



donde

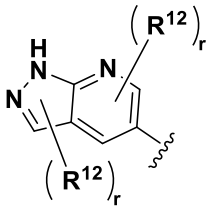
cada caso de r es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde R12 se puede conectar a un miembro de anillo =N- para proporcionar un catión.

A112. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es:



donde

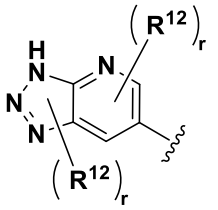
cada caso de r es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde R12 se puede conectar a un miembro de anillo =N- para proporcionar un catión.

A113. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es:



donde

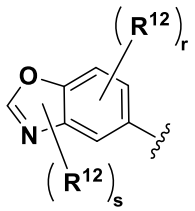
cada caso de r es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde R12 se puede conectar a un miembro de anillo =N- para proporcionar un catión.

A114. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es:



donde

cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

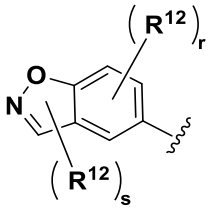
cada caso de s, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde R12 se puede conectar a un miembro de anillo =N- para proporcionar un catión.

A115. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es:



donde

cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

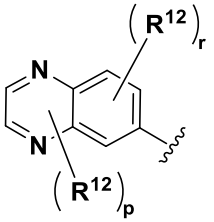
cada caso de s, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde R12 se puede conectar a un miembro de anillo =N- para proporcionar un catión.

A116. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es:



donde

cada caso de p, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

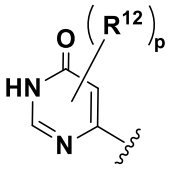
cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde R^{12} se puede conectar a un miembro de anillo =N- para proporcionar un catión amonio.

A117. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es:



donde

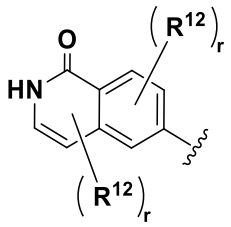
cada caso de p, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

en donde R^{12} se puede conectar a un miembro de anillo =N- para proporcionar un catión amonio.

A118. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es:



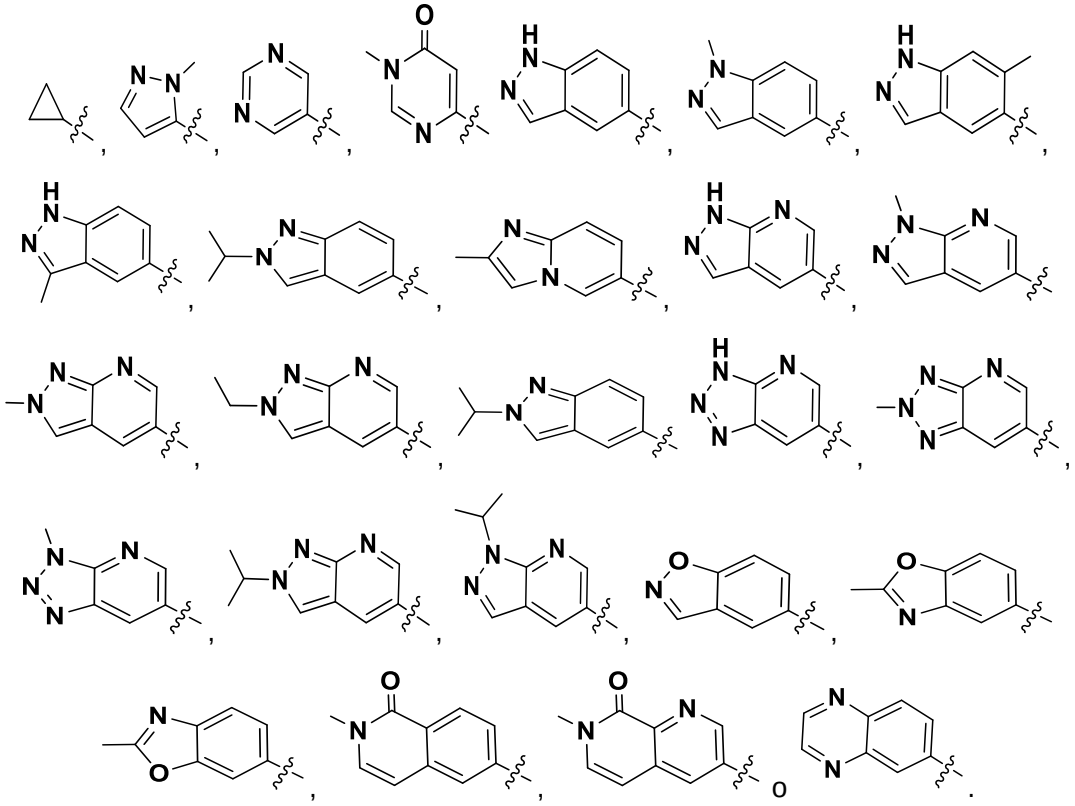
donde

cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-OH o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3}.

A119. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A59, en donde R^2 es



A120. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119, en donde R^3 es cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquenilo C_{3-10}, cicloalquinilo C_{7-10}, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo.

A121. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A120, en donde R^3 es heteroarilo o heterociclilo y el heteroarilo o heterociclilo R^3 incluye 1, 2, 3, 4 o 5 miembros de anillo de heteroátomo.

A122. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A121, en donde R^3 es heteroarilo o heterociclilo y el heteroarilo o heterociclilo R^3 incluye 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo.

A123. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A122, en donde R^3 es heteroarilo o heterociclilo y el heteroarilo o heterociclilo R^3 incluye 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo.

A124. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A123, en donde R^3 es heteroarilo o heterociclilo y el heteroarilo o heterociclilo R^3 incluye 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo.

A125. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A124, en donde R^3 es heteroarilo o heterociclilo y el heteroarilo o heterociclilo R^3 incluye 1 miembro de anillo de heteroátomo.

A126. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A125, en donde R^3 es heteroarilo o heterociclilo y cada heteroátomo del anillo R^3 es independientemente nitrógeno, oxígeno o -$S(O)_z$-, donde z es 0, 1 o 2.

A127. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A125, en donde R^3 es heteroarilo o heterociclilo y cada heteroátomo del anillo R^3 es independientemente nitrógeno u oxígeno.

A128. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A127, en donde R^3 es heteroarilo o heterociclilo y cada heteroátomo del anillo R^3 es nitrógeno.

A129. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119 y A126 a A128, en donde R^3 es heteroarilo que tiene cuatro átomos de anillo de heteroátomo N.

A130. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119 y A126 a A128, en donde el heteroarilo R^3 tiene tres heteroátomos N.

A131. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119 y A126 a A128, en donde el heteroarilo R^3 tiene dos heteroátomos N.

A132. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119 y A126 a A128, en donde el heteroarilo R^3 tiene un heteroátomo N.

A133. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A127, en donde R^3 es heteroarilo o heterociclilo y cada heteroátomo del anillo R^3 es oxígeno.

A134. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A133, en donde R^3 es heteroarilo bicíclico condensado o heterocíclico bicíclico condensado.

A135. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A133, en donde R^3 es heteroarilo bicíclico condensado.

A136. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A133, en donde R^3 comprende de 5 a 10 miembros de anillo.

A137. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A133, en donde R^3 comprende de 5 a 9 miembros de anillo.

A138. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A135, en donde R^3 es un heteroarilo de 9 miembros de anillo.

A139. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A133, en donde R^3 es un heteroarilo de 6 miembros de anillo.

A140. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A133, en donde R^3 es un heteroarilo de 5 miembros de anillo.

A141. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A133, en donde R^3 es heterociclilo bicíclico condensado.

A142. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A133, en donde R^3 es un heterociclilo de 9 miembros de anillo.

A143. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A120 y A123 a A127, en donde R^3 es un heterociclilo de 6 miembros de anillo.

A144. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A120 y A124 a A127, en donde R^3 es un heterociclilo de 5 miembros de anillo.

A145. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119, en donde R^3 es cicloalquilo C_{3-4}.

A146. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119, en donde R^3 es alquilo C_{1-6}.

A147. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119, en donde R^3 es arilo C_{6-10}.

A148. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A147, en donde R^3 está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes.

A149. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A148, en donde R^3 está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

A150. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A149, en donde R^3 está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

A151. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A150, en donde R^3 está sustituido con 1 o 2 sustituyentes.

A152. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A151, en donde R^3 está sustituido con 1 sustituyente.

A153. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A152, en donde, cuando R^3 está sustituido, cada sustituyente R^3 es independientemente alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}.

A154. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A147, en donde, cuando R^3 está sustituido, cada sustituyente R^3 es independientemente metilo, etilo o isopropilo.

A155. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A154, en donde, cuando R^3 está sustituido, R^3 está sustituido con metilo.

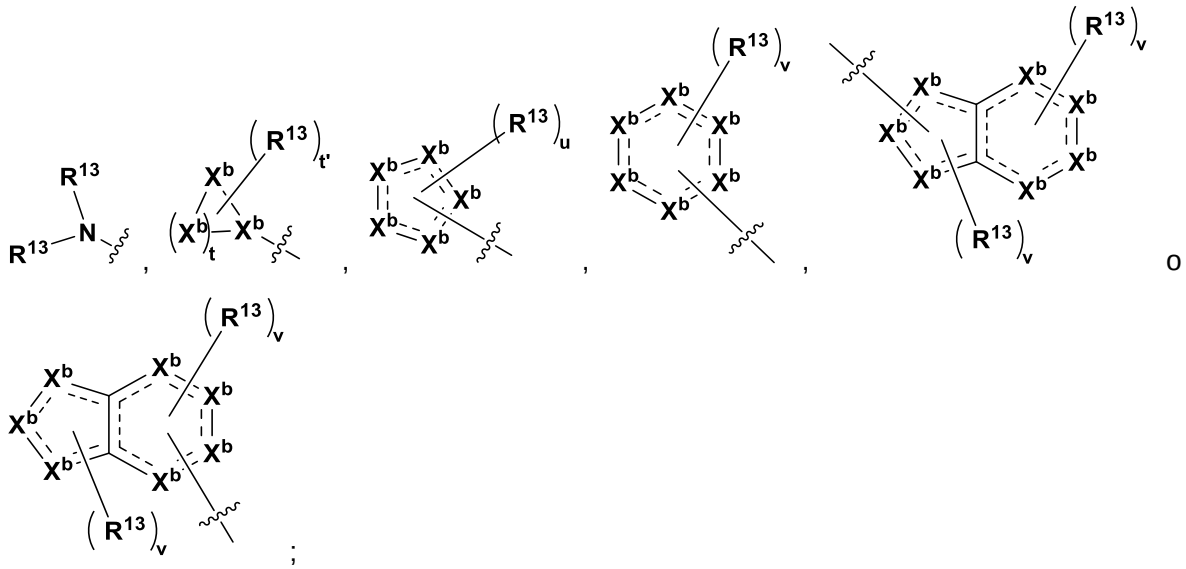
A156. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A154, en donde, cuando R^3 está sustituido, R^3 está sustituido con etilo.

A157. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A154, en donde, cuando R^3 está sustituido, R^3 está sustituido con isopropilo.

A158. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A147, en donde R^3 está no sustituido.

A159. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119, en donde R^3 es -H.

A160. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119, en donde R^3 es



o

;

donde

"═══" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^b es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

cada caso de t, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de t', cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de v, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando tienen lugar dos casos de v en el mismo grupo R^3, el total de ambos valores de v combinados no excede 5;

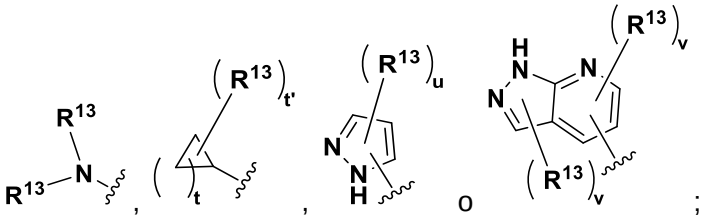
cada caso de R^{13}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}; y

cada caso de R^{13}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

o, alternativamente, dos casos de R^{13} juntos forman un cicloalquilo o heterociclilo C_{3-6} que tiene de 3 a 6 miembros de anillo, que puede proporcionar un sistema de anillo condensado o sistema de anillo espiro cuando R^3 es una estructura de anillo;

en donde un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{13} para proporcionar un catión.

A161. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119, en donde R^3 es:



donde

cada caso de t, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de t', cuando está presente, es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

cada caso de v, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando tienen lugar dos casos de v en el mismo grupo R^3, el total de ambos valores de v combinados no excede 5;

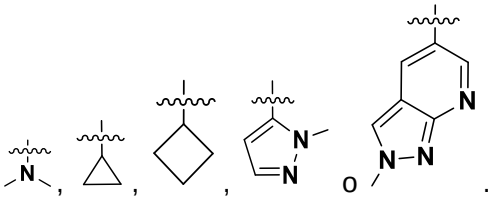
cada caso de R^{13}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}; y

cada caso de R^{13}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente halógeno, -OH, oxo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alquileno C_{1-3}-O-alquilo C_{1-3};

o, alternativamente, dos casos de R^{13} juntos forman un cicloalquilo o heterociclilo C_{3-6} que tiene de 3 a 6 miembros de anillo, que puede proporcionar un sistema de anillo condensado o sistema de anillo espiro cuando R^3 es una estructura de anillo;

en donde un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{13} para proporcionar un catión.

A162. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119, en donde R^3 junto con sus sustituyentes es



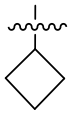
A163. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119, en donde R^3 es:



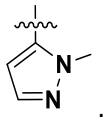
A164. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119, en donde R^3 es:



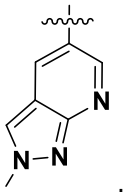
A165. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119, en donde R^3 es:



A166. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119, en donde R^3 es:



A167. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A119, en donde R^3 es:



A168. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A167, en donde cada caso de R^b está sustituido independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes.

A169. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A168, en donde cada caso de R^b está sustituido independientemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

A170. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A169, en donde cada caso de R^b está sustituido independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes.

A171. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A170, en donde cada caso de R^b está sustituido independientemente con 1 o 2 sustituyentes.

A172. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A171, en donde cada caso de R^b está sustituido independientemente con 1 sustituyente.

A173. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A180, en donde cada caso de R^b está no sustituido.

A174. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A167, en donde R^4 es $-N(R^a)_2$.

A175. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A174, en donde cada caso de R^a está sustituido independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes.

A176. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A175, en donde cada caso de R^a está sustituido independientemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

A177. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A176, en donde cada caso de R^a está sustituido independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes.

A178. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A177, en donde cada caso de R^a está sustituido independientemente con 1 o 2 sustituyentes.

A179. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A178, en donde cada caso de R^a está sustituido independientemente con 1 sustituyente.

A180. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A167, en donde cada caso de R^a está no sustituido.

A181. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A180, en donde R^a es alquilo C_{1-3}.

A182. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A174, en donde R^a es $-CH_3$

A183. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A174, en donde R^a es -H.

A184. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A167, en donde R^4 es -H.

A185. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A167, en donde R^4 es alquilo C_{1-3}.

A186. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A183, en donde R^p está sustituido independientemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

A187. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A186, en donde R^p está sustituido independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes.

A188. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A187, en donde R^p está sustituido independientemente con 1 o 2 sustituyentes.

A189. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A188, en donde R^p está sustituido independientemente con 1 sustituyente.

A190. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A184, en donde R^p está no sustituido.

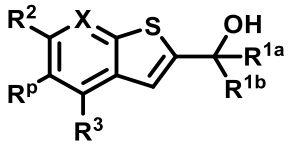
A191. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A184, en donde R^p es -H, alquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6}.

A192. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A184, en donde R^p es -H o $-CH_2OH$.

A193. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A184, en donde R^5 es -H.

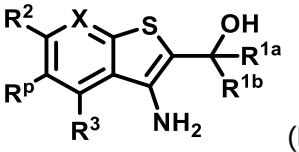
A194. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A184, en donde R^p es $-CH_2OCH_3$.

A195. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A51, A57, A60 a A173 y A186 a A194, en donde el compuesto de Fórmula (I) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (IAi):



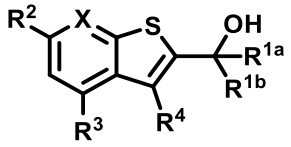
(IAi).

A196. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A51, A57, A60 a A173 y A186 a A194, en donde el compuesto de Fórmula (I) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (IAii):



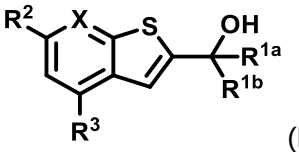
(IAii).

A197. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A51, A57 y A60 a A184, en donde el compuesto de Fórmula (I) está representado además por el compuesto de Fórmula (IBi):



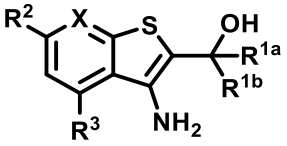
(IBi).

A198. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A51, A57 y A60 a A173, en donde el compuesto de Fórmula (I) está representado además por el compuesto de Fórmula (IBii):

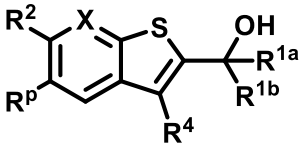


(IBii).

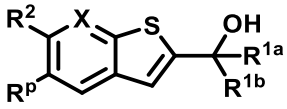
A199. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A51, A57 y A60 a A173, en donde el compuesto de Fórmula (I) está representado además por el compuesto de Fórmula (IBiii):


(IBiii).

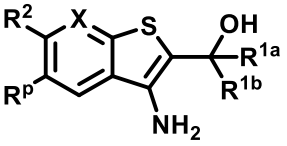
A200. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A51, A57, A60 a A119 y A168 a A194, en donde el compuesto de Fórmula (I) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (ICi):


(ICi).

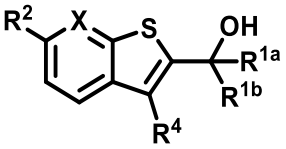
A201. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A51, A57, A60 a A119, A168 a A173 y A186 a A194, en donde el compuesto de Fórmula (I) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (ICii):


(ICii).

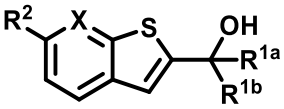
A202. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A51, A57, A60 a A119, A168 a A173 y A186 a A194, en donde el compuesto de Fórmula (I) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (ICiii):


(ICiii).

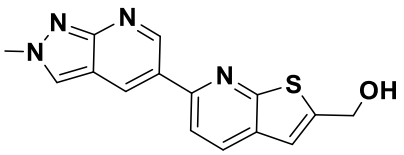
A203. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A51, A57, A60 a A119 y A168 a A184, en donde el compuesto de Fórmula (I) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (IDi):


(IDi).

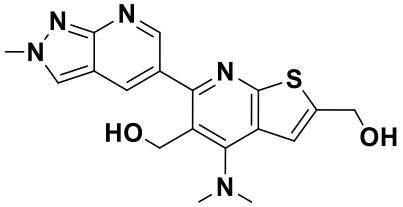
A204. El compuesto o sal de una cualquiera de las Realizaciones A1 a A51, A57, A60 a A119 y A168 a A173, en donde el compuesto de Fórmula (I) se representa adicionalmente por el compuesto de Fórmula (IDii):


(IDii).

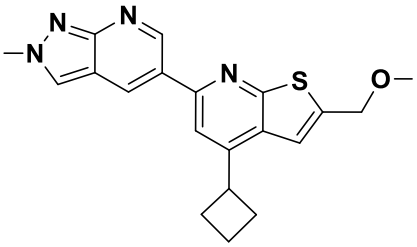
A205. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



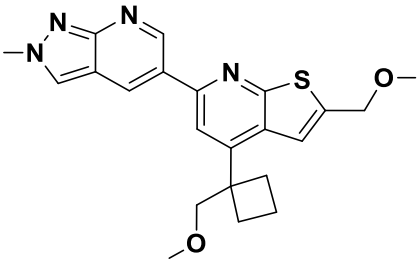
A1



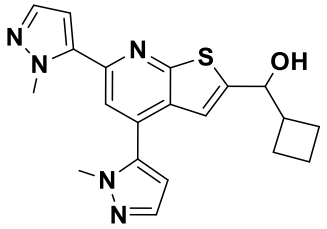
A2



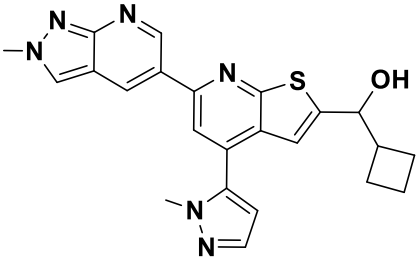
A3



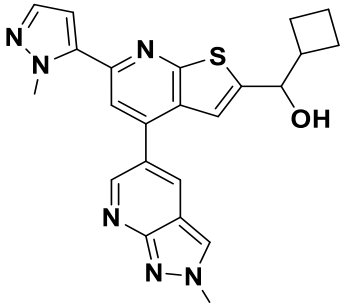
A4



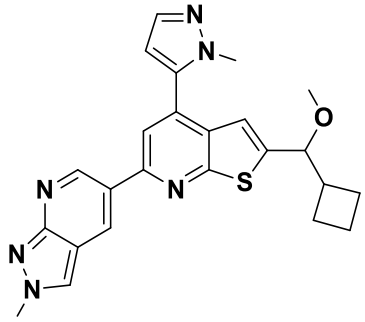
B1



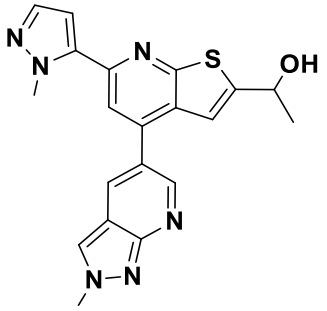
B2



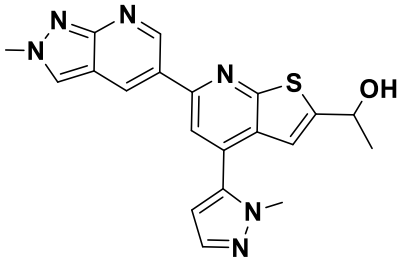
B3



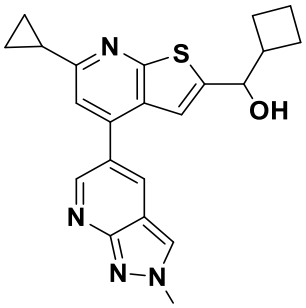
B4



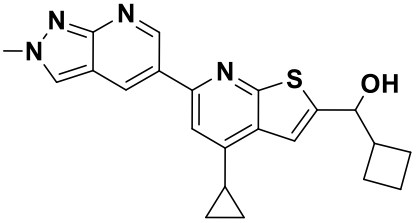
B5



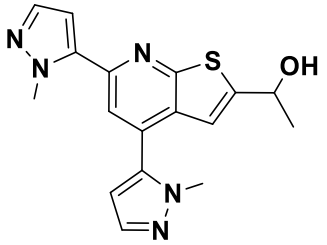
B6



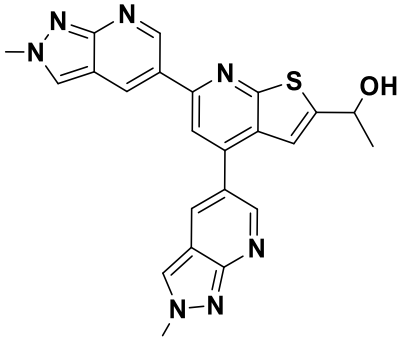
B7



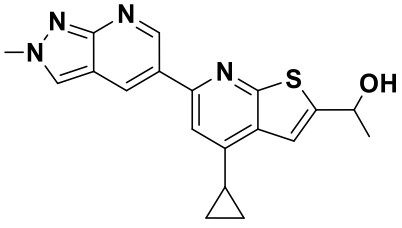
B8



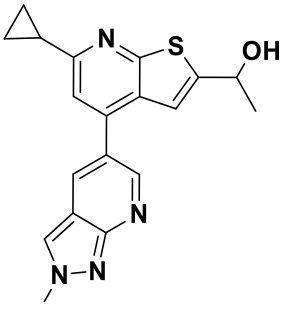
B9



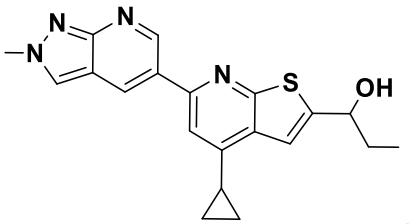
B10



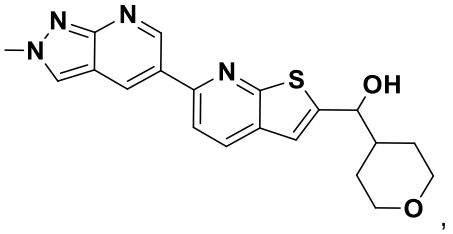
B11



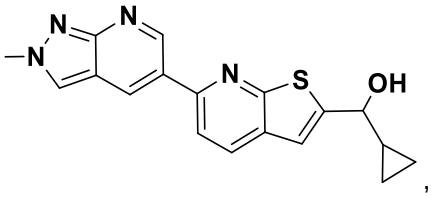
B12



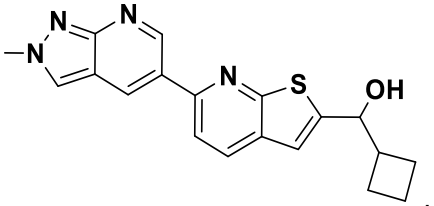
B13



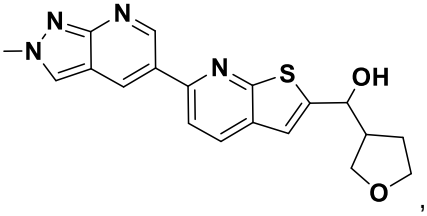
B15



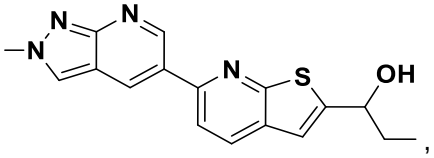
B16



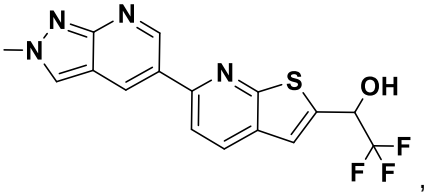
B18



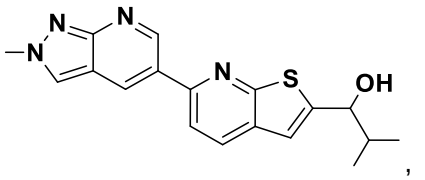
B19



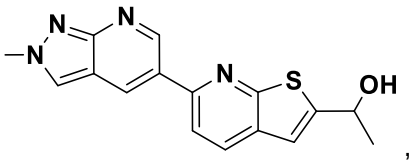
B22



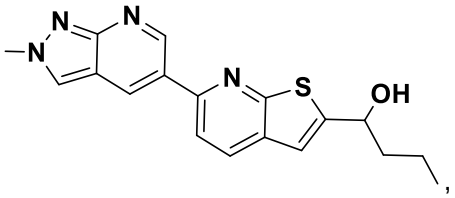
B23



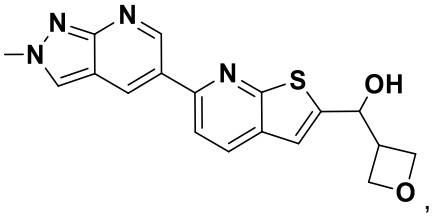
B24



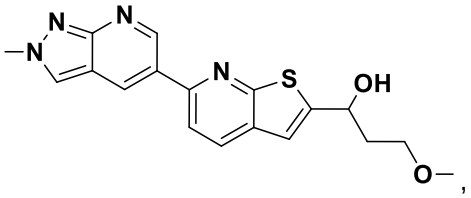
B25



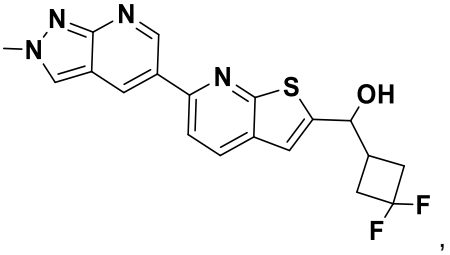
B27



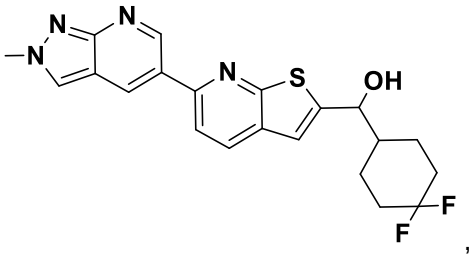
B28



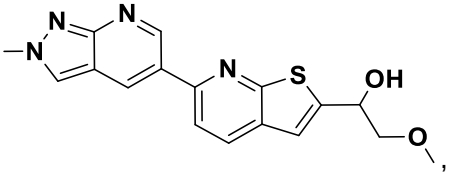
B29



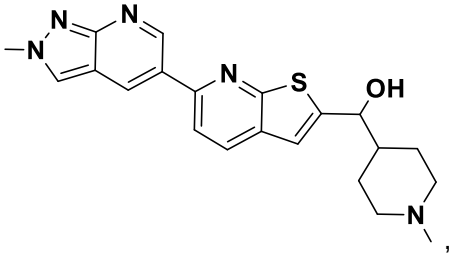
B30



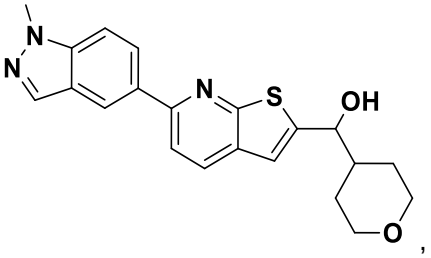
B31



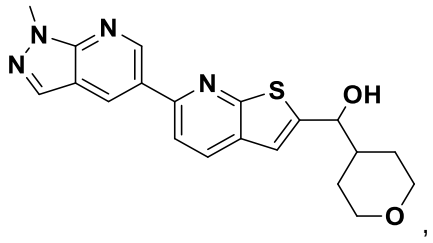
B32



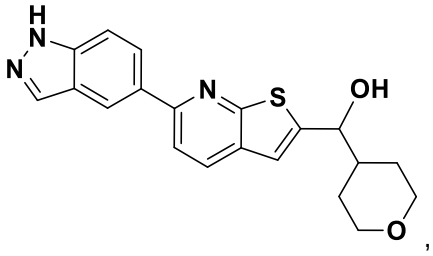
B33



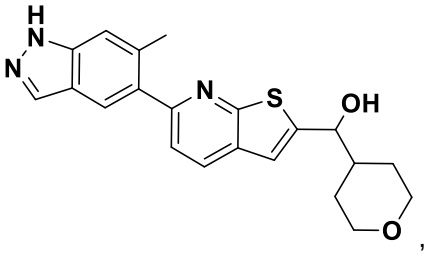
B34



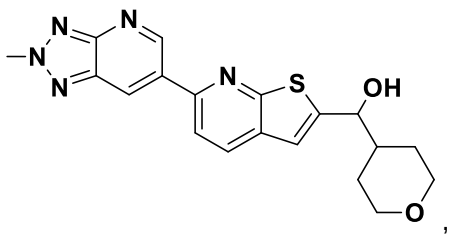
B35



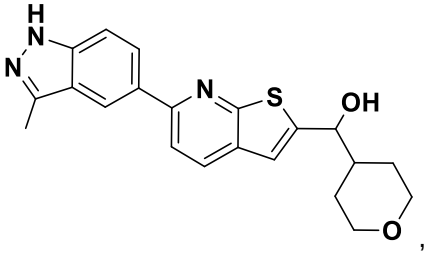
B37



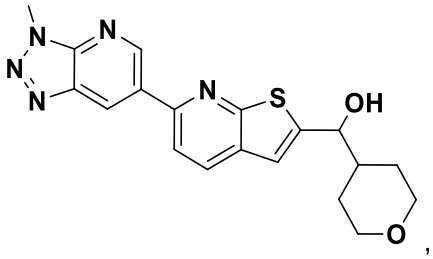
B38



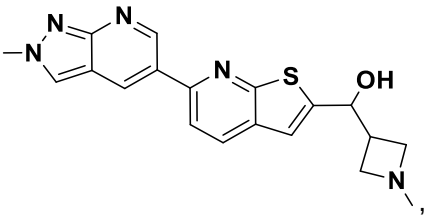
B39



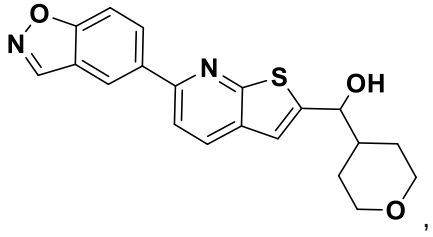
B40



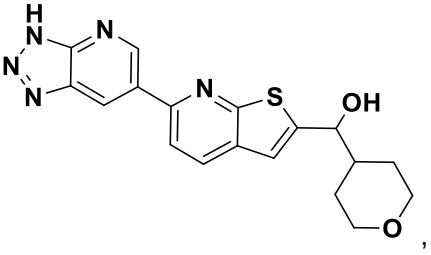
B41



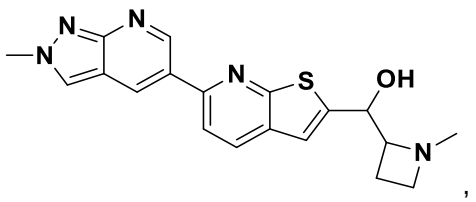
B42



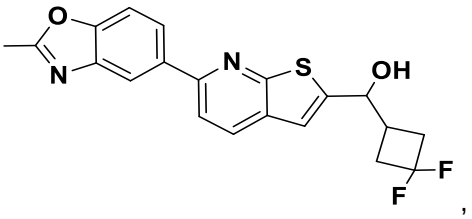
B43



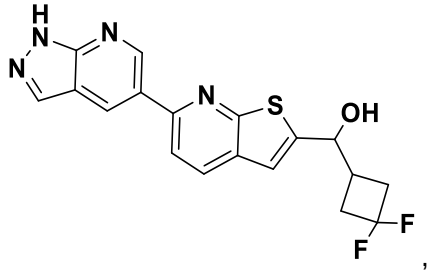
B44



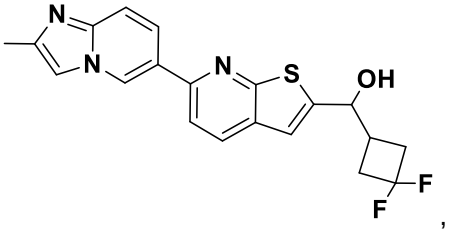
B45



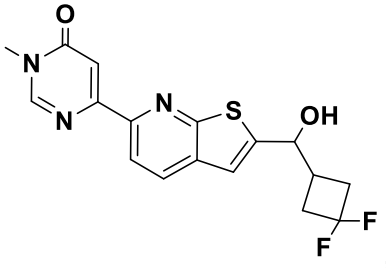
B46



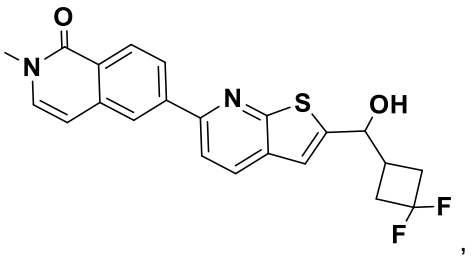
B47



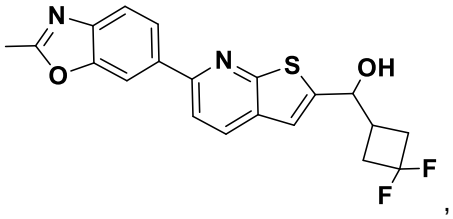
B48



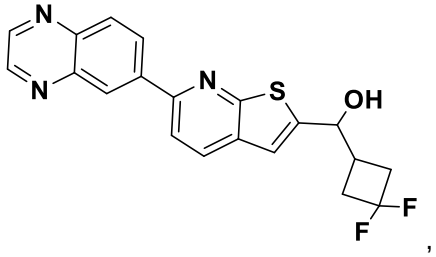
B49



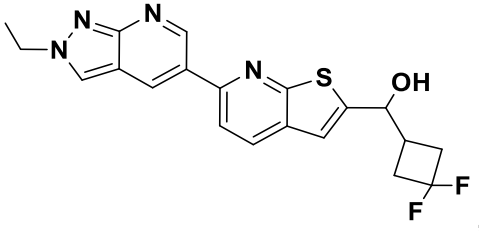
B50



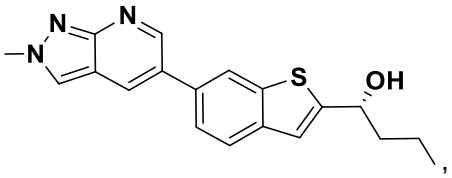
B51



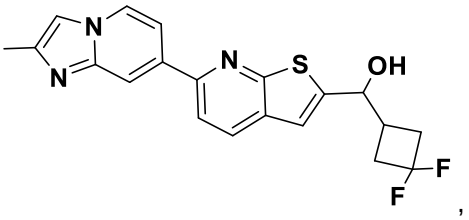
B52



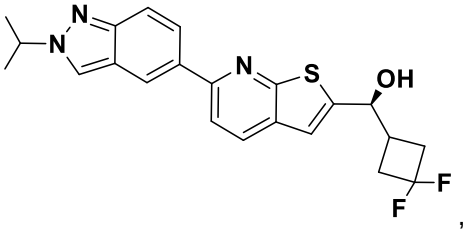
B53



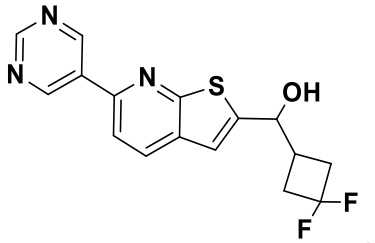
B54



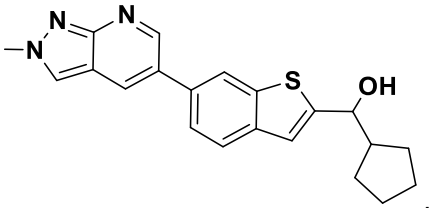
B55



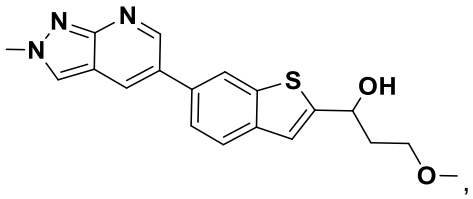
B56



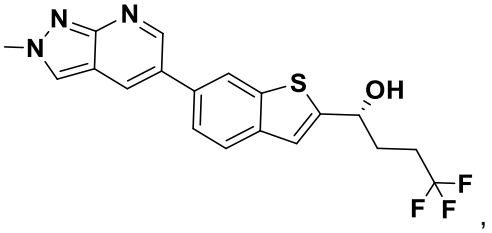
B57



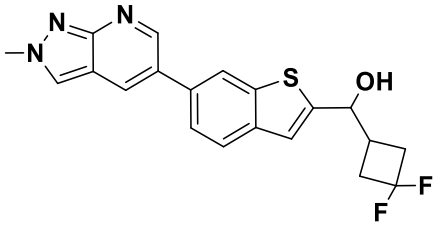
B58



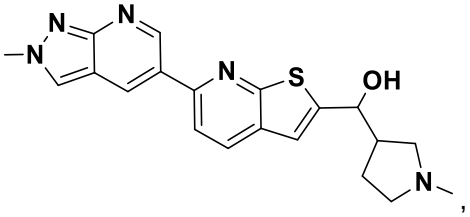
B59



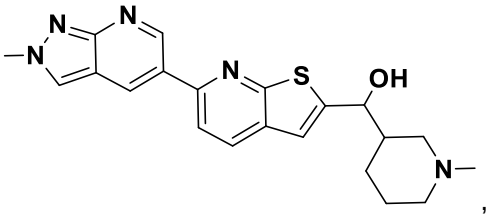
B60



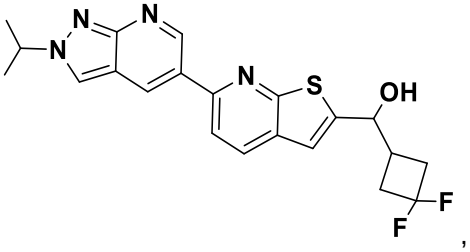
B61



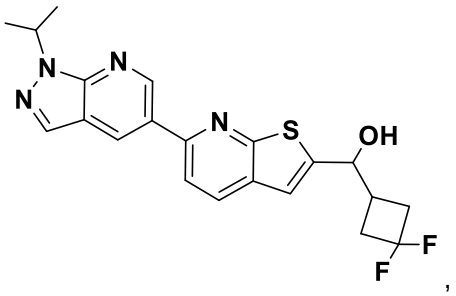
B62



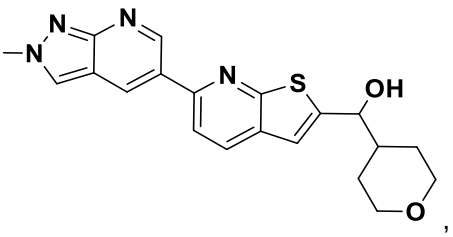
B63



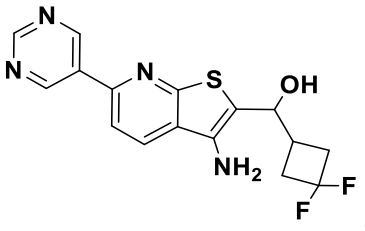
B64



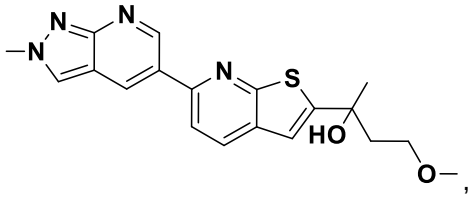
B65



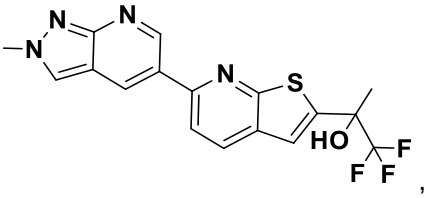
B66



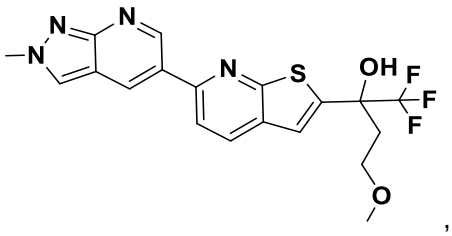
B71



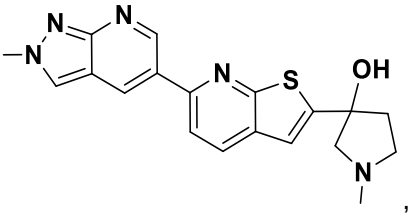
C1



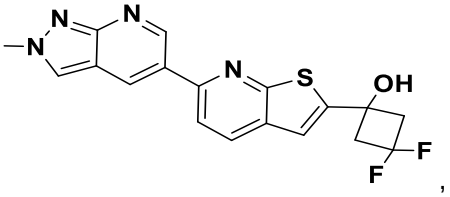
C2



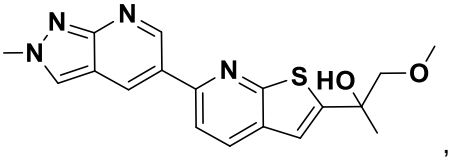
C3



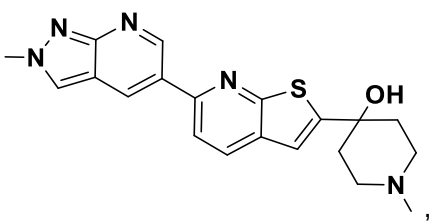
C4



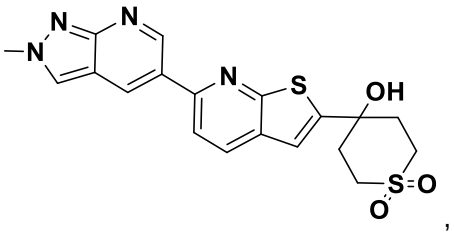
C5



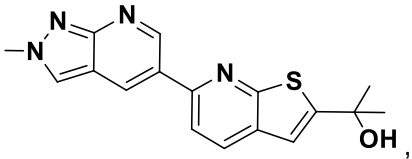
C6



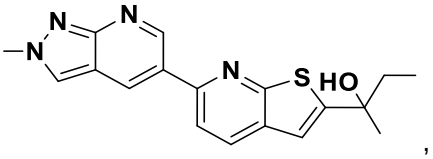
C7



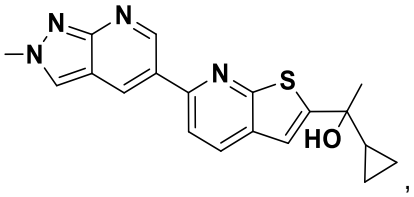
C8



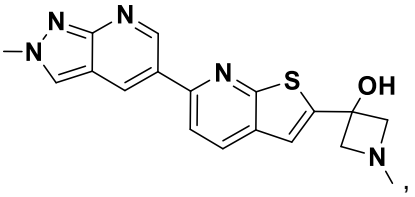
C9



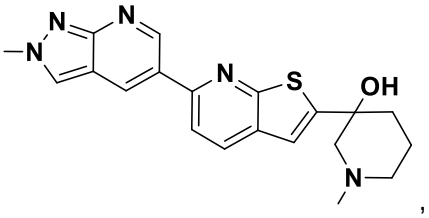
C10



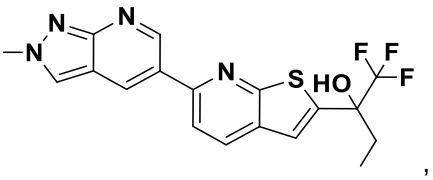
C11



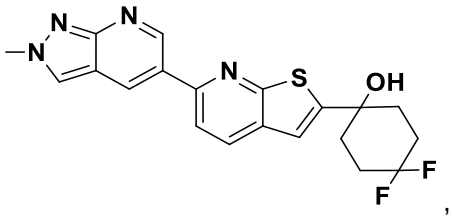
C12



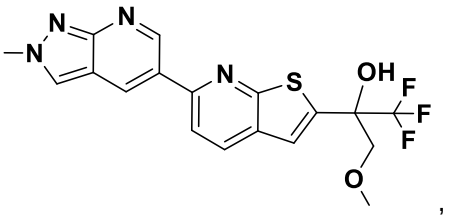
C13



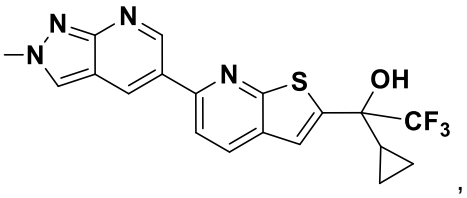
C14



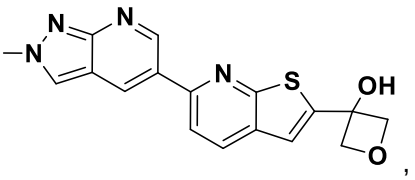
C15



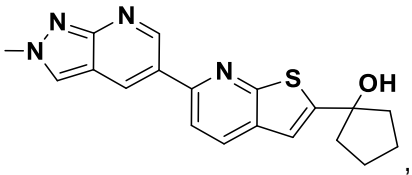
C16



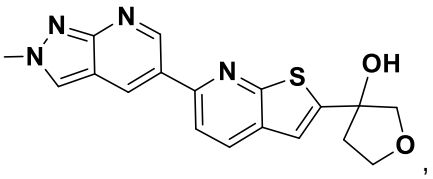
C17



C18

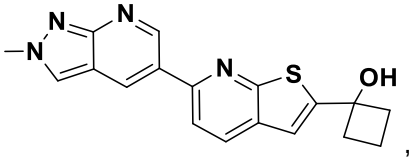


,

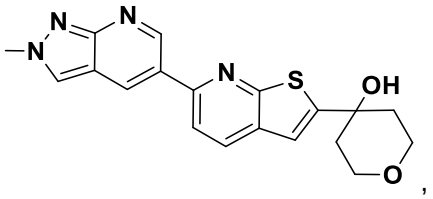


,

C19 C20

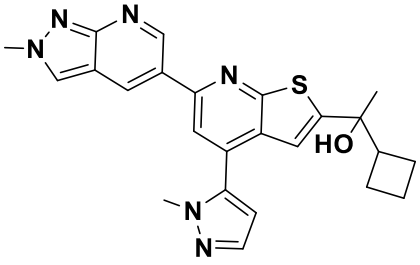


,

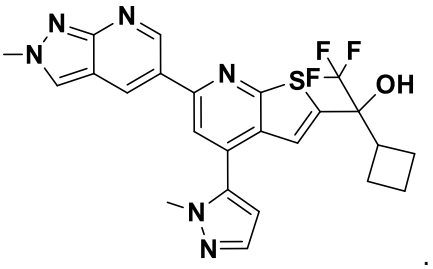


,

C21 C22



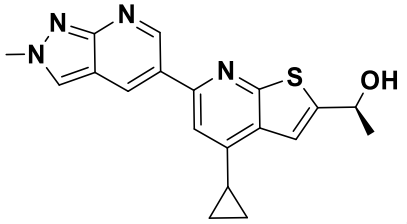
, o



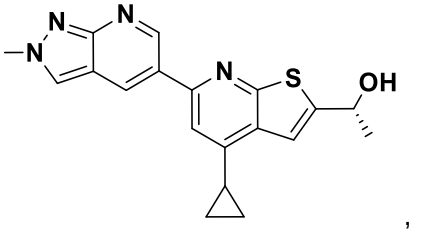
.

C23 C24

A206. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:

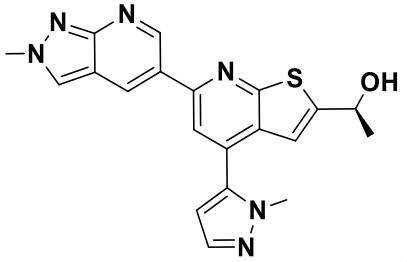


,

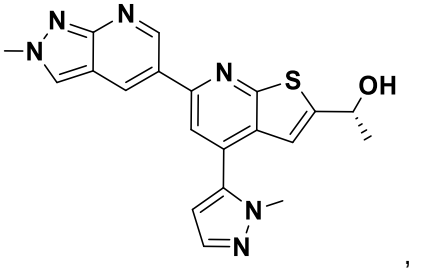


,

B11S B11R

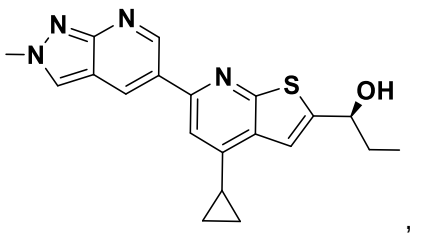


,

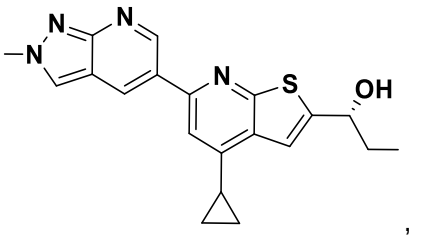


,

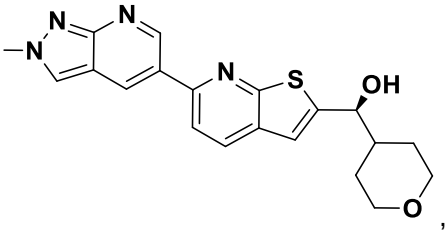
B6S B6R



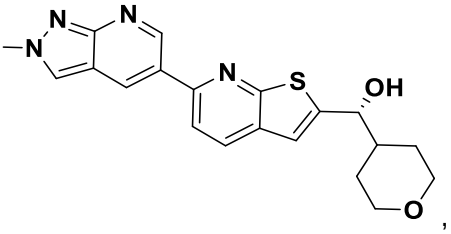
B13S



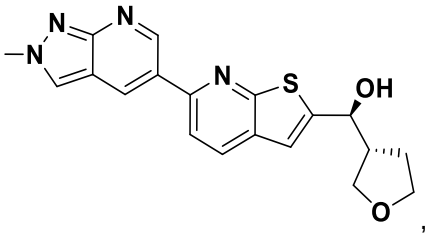
B13R



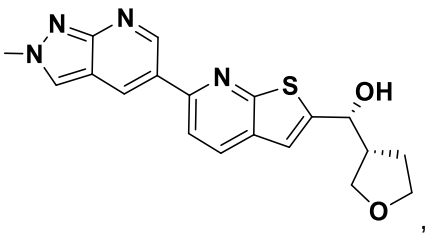
B15S



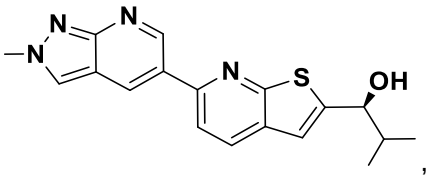
B15R



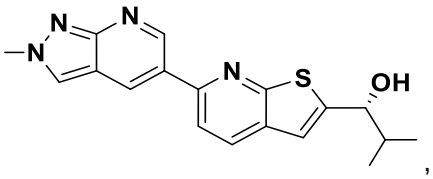
B19SR



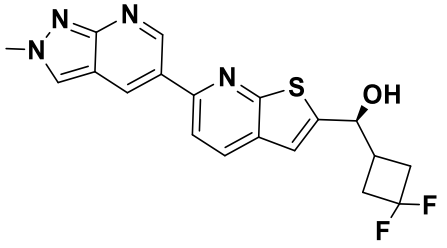
B19RR



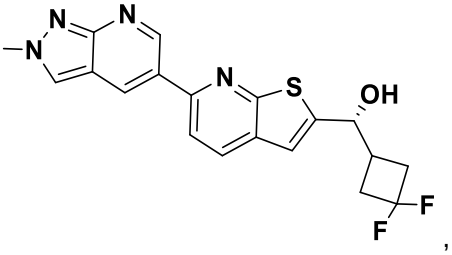
B24S



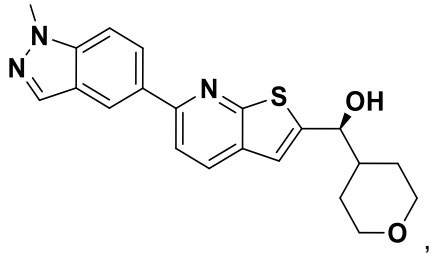
B24R



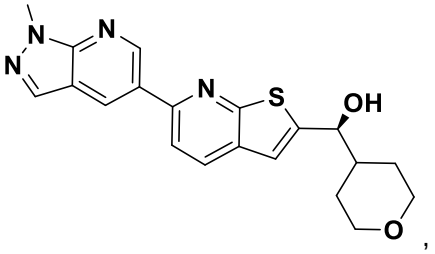
B30S



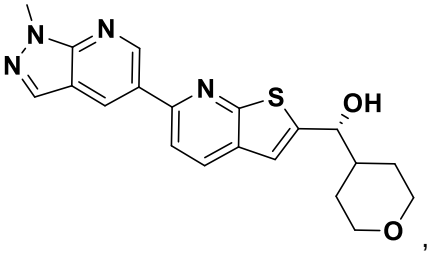
B30R



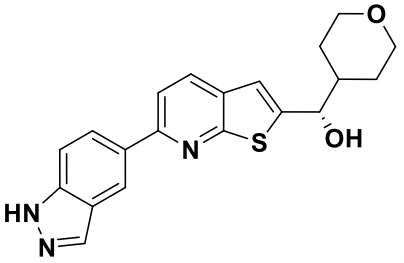
B34S



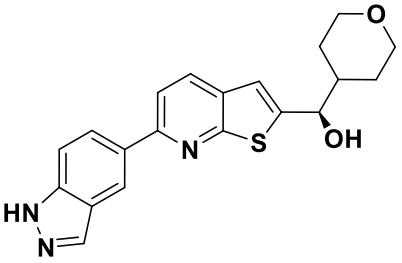
B35S



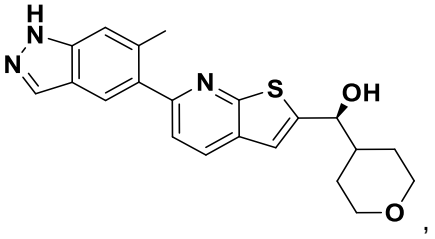
B35R



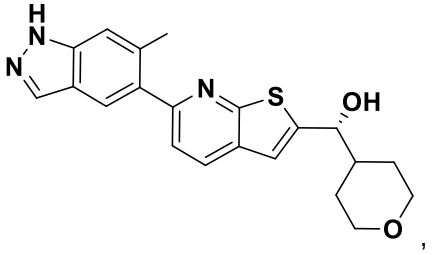
B37S



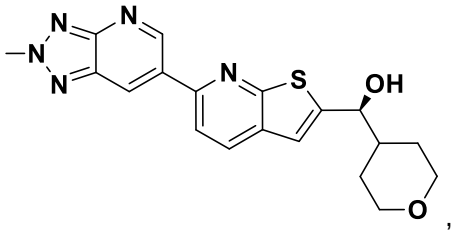
B37R



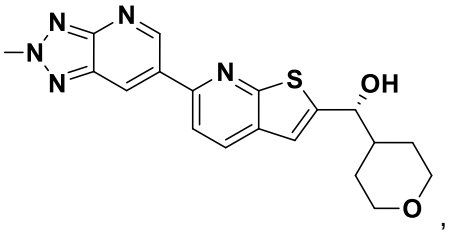
B38S



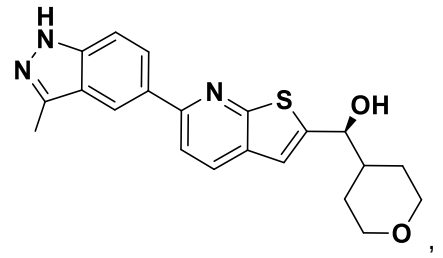
B38R



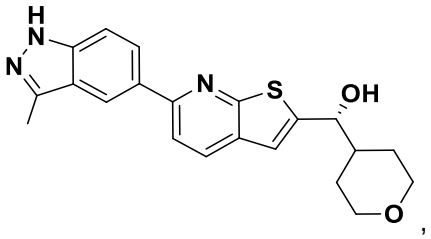
B39S



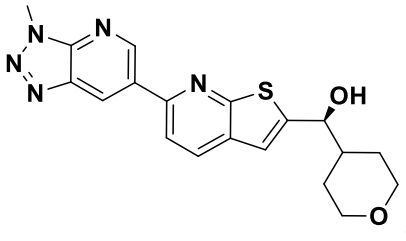
B39R



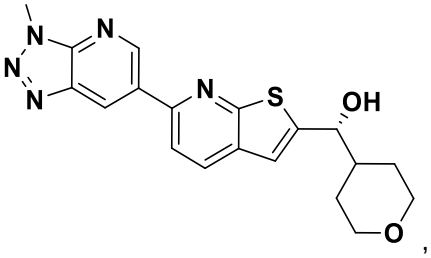
B40S



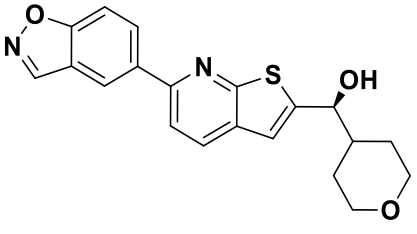
B40R



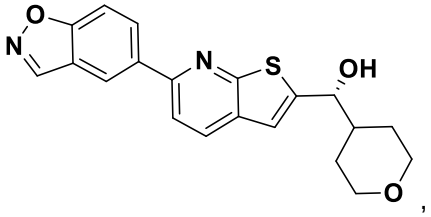
B41S



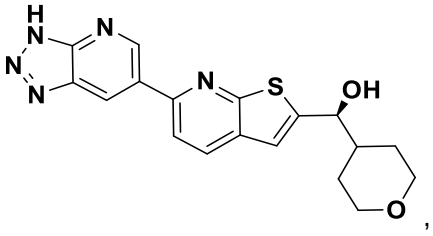
B41R



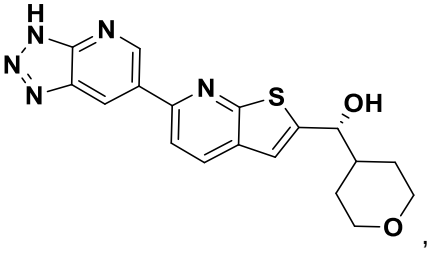
B43S



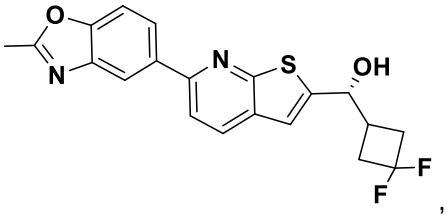
B43R



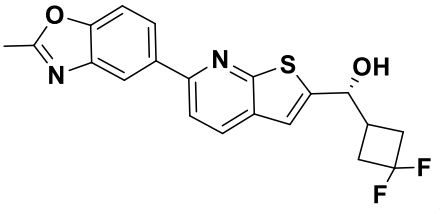
B44S



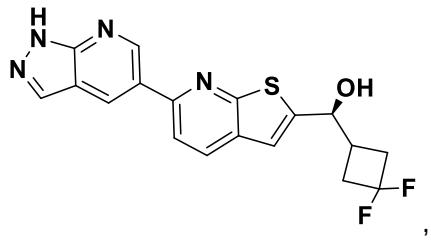
B44R



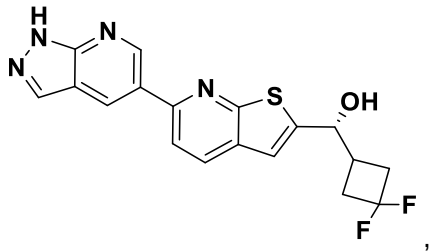
B46S



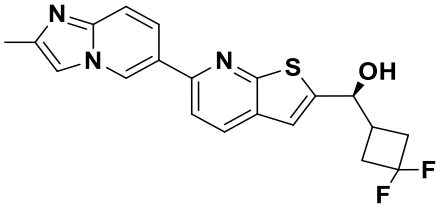
B46R



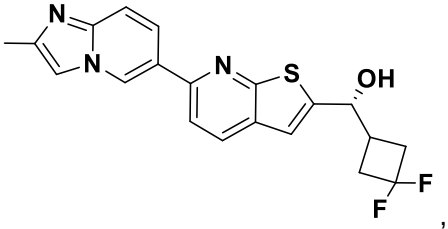
B47S



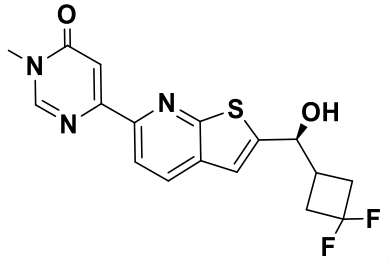
B47R



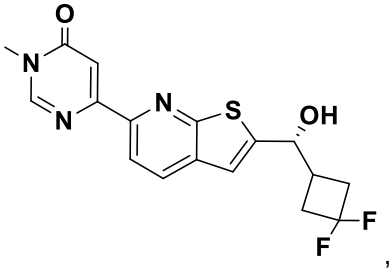
B48S



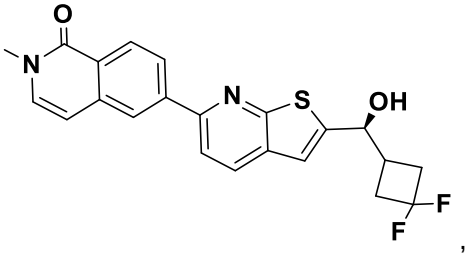
B48R



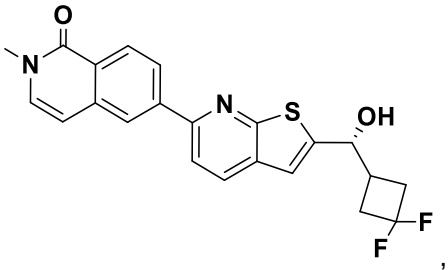
B49S



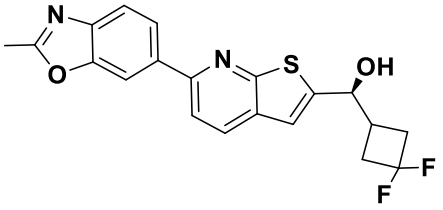
B49R



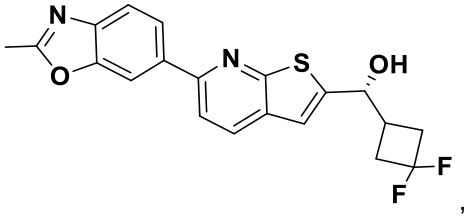
B50S



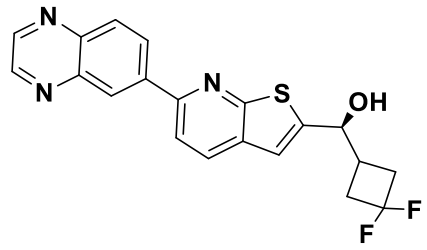
B50R



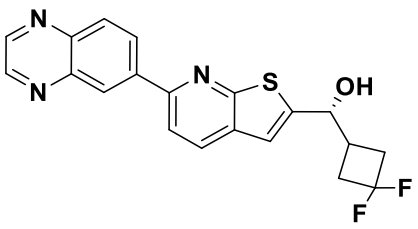
B51S



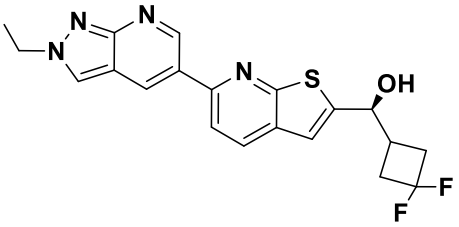
B51R



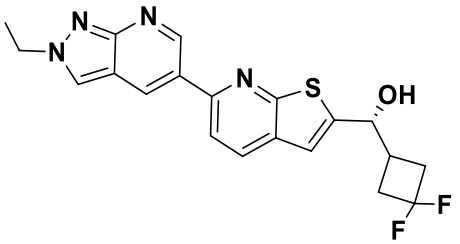
B52S



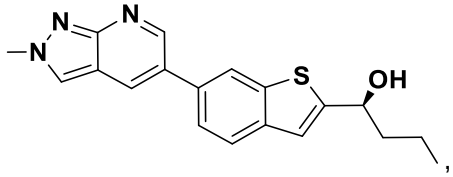
B52R



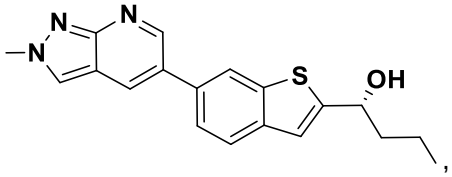
B53S



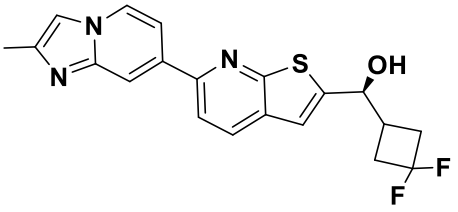
B53R



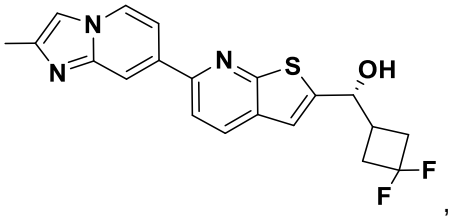
B54S



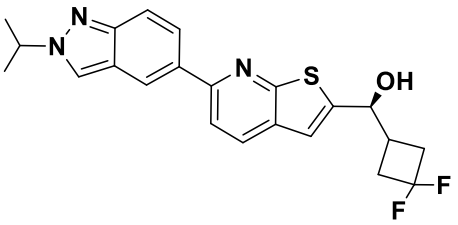
B54R



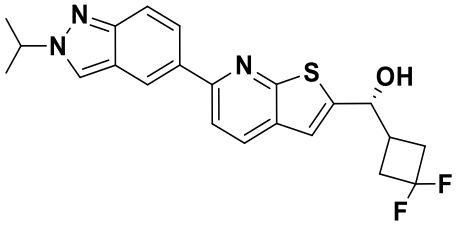
B55S



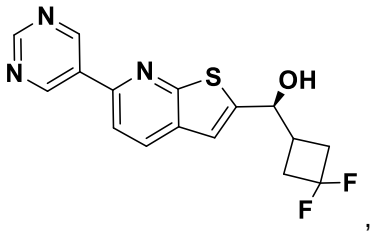
B55R



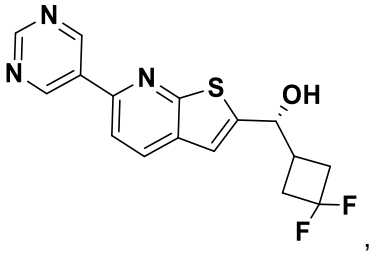
B56S



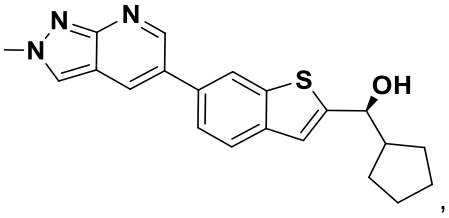
B56R



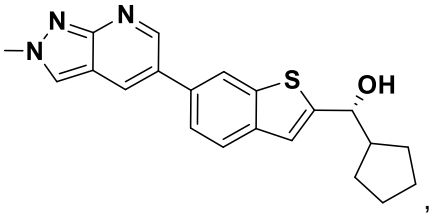
B57S



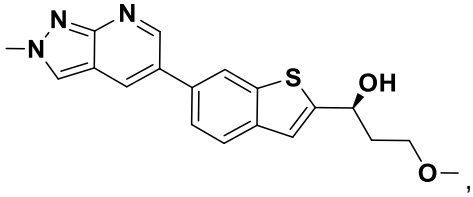
B57R



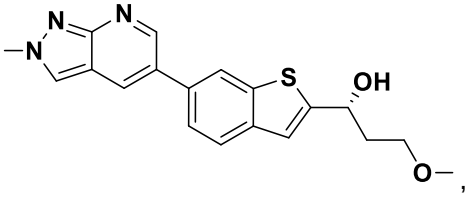
B58S



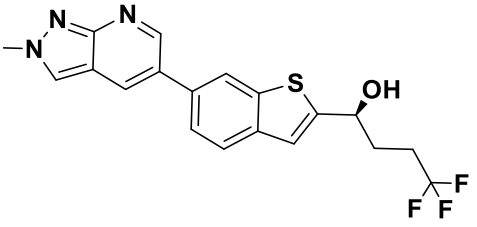
B58R



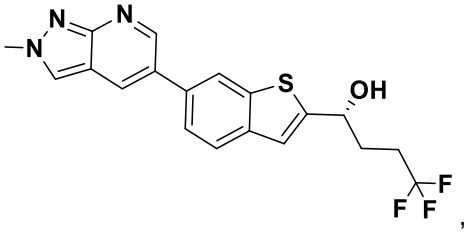
B59S



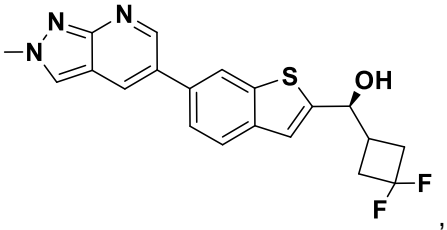
B59R



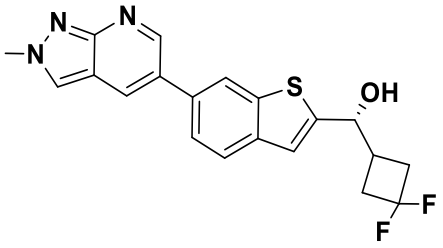
B60S



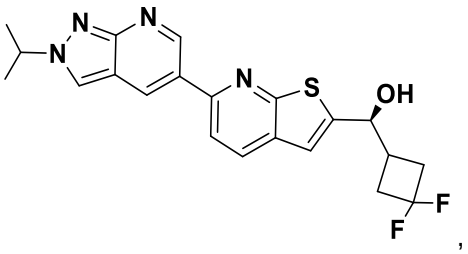
B60R



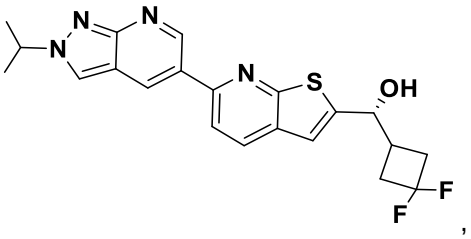
B61S



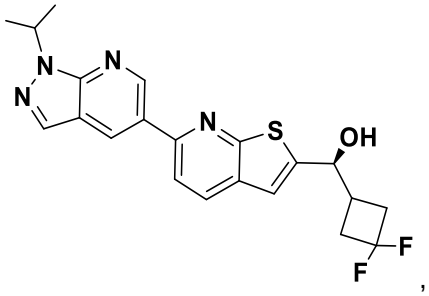
B61R



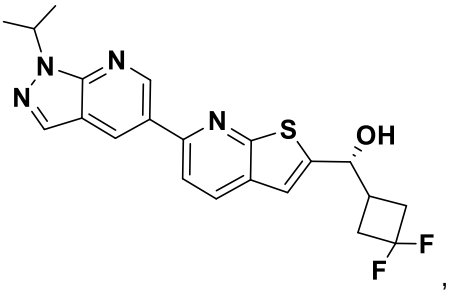
B64S



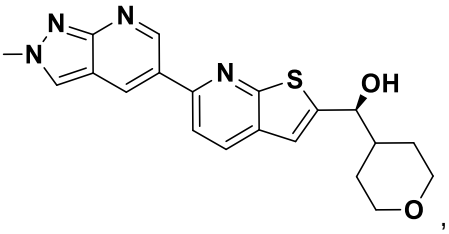
B64R



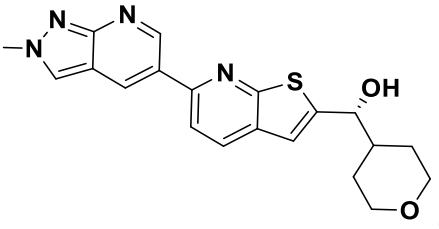
B65S



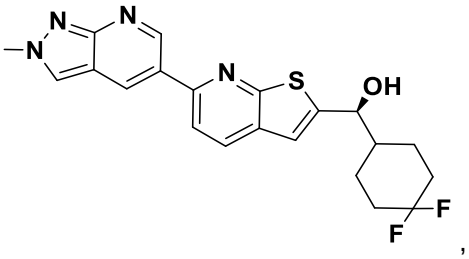
B65R



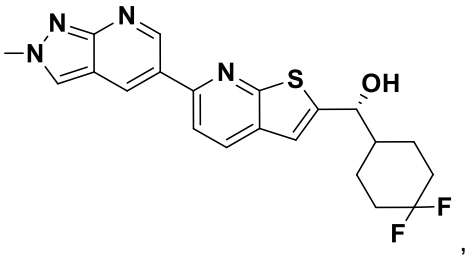
B66S



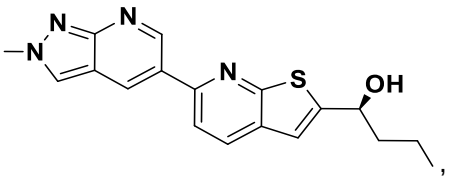
B66R



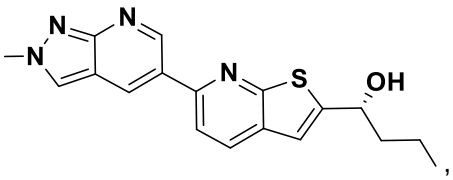
B31S



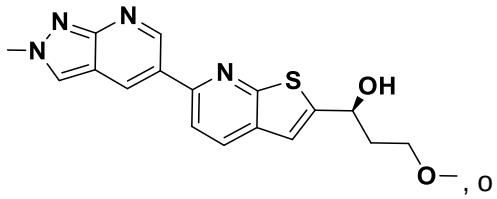
B31R



B27S

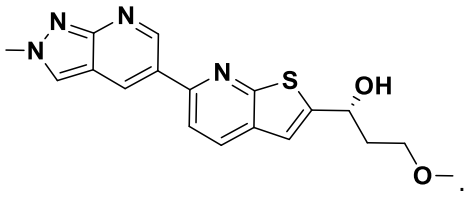


B27R



, o

B29S



.

B29R

A207. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:

5-(4-ciclobutil-2-(metoximetil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

5-(2-(metoximetil)-4-(1-(metoximetil)ciclobutil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

(*R*)-(4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(ciclobutil)metanol;

(*S*)-(4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(ciclobutil)metanol;

(*R*)-ciclobutil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-ciclobutil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-ciclobutil(4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-ciclobutil(4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

5-(2-((*R*)-ciclobutil(metoxi)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

5-(2-((*S*)-ciclobutil(metoxi)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

(1*R*)-1-ciclobutil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-ciclobutil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-(4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-(4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(*R*)-ciclobutil(6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-ciclobutil(6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-ciclobutil(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-ciclobutil(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(4-(dimetilamino)-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2,5-diil)dimetanol;

(1*R*)-1-(4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-(4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-(4,6-bis(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-(4,6-bis(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-(6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-(6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(1*S*)-1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-ciclopropil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-ciclopropil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-ciclobutil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-ciclobutil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3*R*)-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-3-furanol;

(3*S*)-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-3-furanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*R*)-tetrahidro-3-furanil)metanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*S*)-tetrahidro-3-furanil)metanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*R*)-tetrahidro-3-furanil)metanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*S*)-tetrahidro-3-furanil)metanol;

3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-oxetanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclopentanol;

(1*R*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(1*S*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-2-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(1*S*)-2-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(1*R*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*R*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-butanol;

(1*S*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-butanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3-oxetanil)metanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3-oxetanil)metanol;

(1*R*)-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(1*S*)-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

4,4-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclohexanol;

(2*R*)-1,1,1-trifluoro-3-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

(2*S*)-1,1,1-trifluoro-3-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(4,4-difluorociclohexil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-azetidinol;

(3*R*)-1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-piperidinol;

(3*S*)-1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-piperidinol;

(2*R*)-1,1,1-trifluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(2*S*)-1,1,1-trifluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(1*R*)-2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1,1-dióxido de 4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ol;

2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

(2*R*)-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(2*S*)-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(1*R*)-1-ciclopropil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(1*S*)-1-ciclopropil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-metil-4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-4-piperidinol;

(2*R*)-1-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

(2*S*)-1-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

(3*R*)-1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-pirrolidinol;

(3*S*)-1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-pirrolidinol;

(*R*)-(1-metil-4-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(1-metil-4-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(6-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(6-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-(6-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(6-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(2*R*)-1,1,1-trifluoro-4-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(2*S*)-1,1,1-trifluoro-4-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(*S*)-(6-(1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(6-(1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-(6-(6-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(6-(6-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(2*R*)-1,1,1-trifluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

(2*S*)-1,1,1-trifluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-(6-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(6-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(2*R*)-4-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(2*S*)-4-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(*R*)-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(1-metil-3-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(1-metil-3-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(6-(1,2-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*R*)-(6-(1,2-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-4-il(6-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-4-il(6-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-((2*R*)-1-metil-2-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-((2*S*)-1-metil-2-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-((2*R*)-1-metil-2-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-((2*S*)-1-metil-2-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

6-(2-((*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-metil-4(3*H*)-pirimidinona;

6-(2-((*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-metil-4(3*H*)-pirimidinona;

6-(2-((*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-1(2*H*)-isoquinolinona;

6-(2-((*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-1(2*H*)-isoquinolinona;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(6-quinoxalinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(6-quinoxalinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(1*S*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol;

(1*R*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-ciclopentil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol;

(*R*)-ciclopentil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol;

(1*S*)-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-propanol;

(1*R*)-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-propanol;

(1*S*)-4,4,4-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol;

(1*R*)-4,4,4-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol;

(*R*)-(6-(2-meti-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*R*)-1-metil-3-pirrolidinil)metanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*S*)-1-metil-3-pirrolidinil)metanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*R*)-1-metil-3-pirrolidinil)metanol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*S*)-1-metil-3-pirrolidinil)metanol;

(*R*)-((3*R*)-1-metil-3-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-((3*S*)-1-metil-3-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-((3*R*)-1-metil-3-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-((3*S*)-1-metil-3-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(1-(2-propanil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(1-(2-propanil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metan-d-ol;

(*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metan-d-ol;

(*R*)-(3-amino-6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol; y

(*S*)-(3-amino-6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol.

A208. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:

5-(4-ciclobutil-2-(metoximetil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

5-(2-(metoximetil)-4-(1-(metoximetil)ciclobutil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

(4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[*2,3-b*]piridin-2-il)(ciclobutil)metanol;

ciclobutil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

ciclobutil(4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

5-(2-(ciclobutil(metoxi)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

1-ciclobutil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-ciclobutil-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-(4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

ciclobutil(6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

ciclobutil(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(4-(dimetilamino)-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2,5-diil)dimetanol;

1-(4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[*2,3*-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-(4,6-bis(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-(6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

ciclopropil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

ciclobutil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-3-furanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-3-furanil)metanol;

3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-oxetanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclopentanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

2-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-butanol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3-oxetanil)metanol;

3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol;

4,4-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclohexanol;

1,1,1-trifluoro-3-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(4,4-difluorociclohexil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-azetidinol;

1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-piperidinol;

1,1,1-trifluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1,1-dióxido de 4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ol;

2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

1-ciclopropil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol;

1-metil-4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-4-piperidinol;

1-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol;

1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-pirrolidinol;

(1-metil-4-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(6-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(6-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

1,1,1-trifluoro-4-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(6-(1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(6-(6-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

1,1,1-trifluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol;

(6-(2-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(6-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

4-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol;

(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

(1-metil-3-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(6-(1,2-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol;

tetrahidro-2*H*-piran-4-il(6-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(1-metil-2-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

6-(2-((3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-metil-4(3*H*)-pirimidinona;

6-(2-((3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-1(2*H*)-isoquinolinona;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(6-quinoxalinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

ciclopentil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol;

3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-propanol;

4,4,4-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(1-metil-3-pirrolidinil)metanol;

(1-metil-3-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

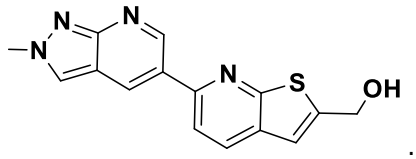
(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(3,3-difluorociclobutil)(6-(1-(2-propanil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol;

(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metan-d-ol; o

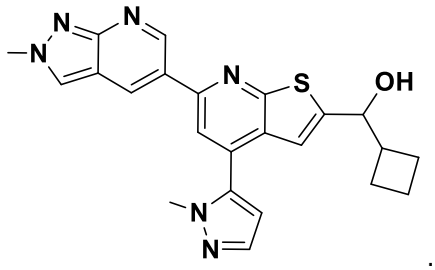
(3-amino-6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol.

A209. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



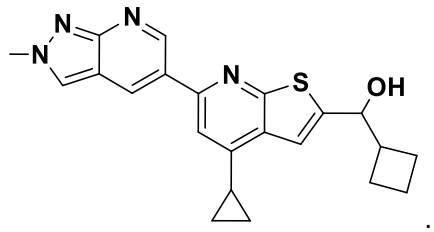
A1

A210. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



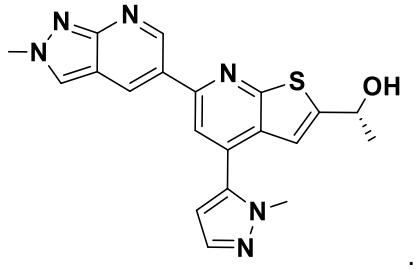
B2

A211. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



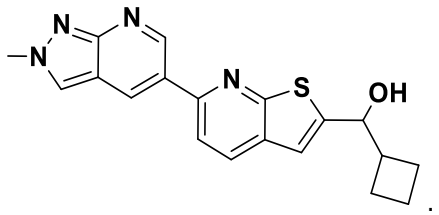
B8

A212. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



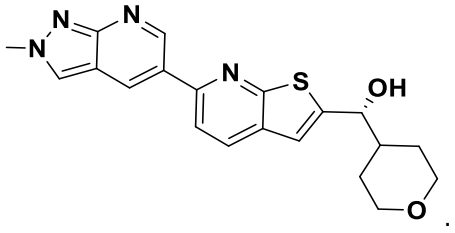
B6R

A213. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



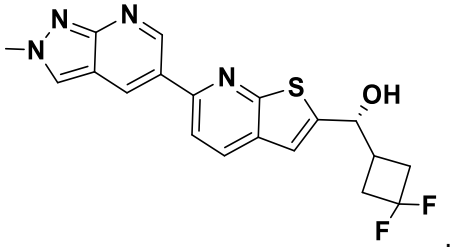
B18

A214. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



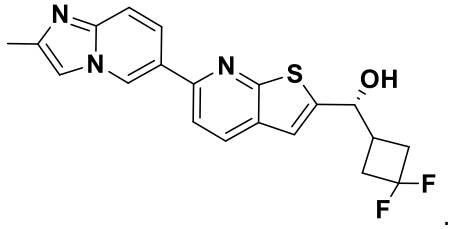
B15R

A215. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



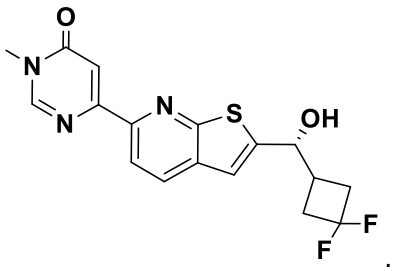
B30R

A216. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



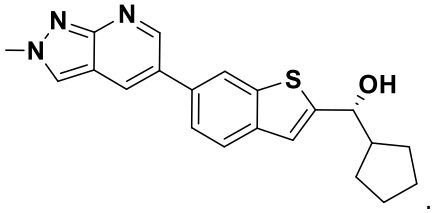
B48R

A217. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



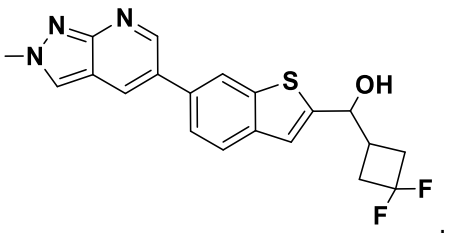
B49R

A218. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



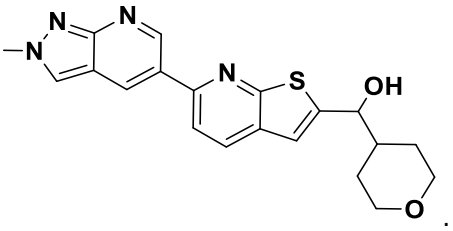
B58R

A219. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



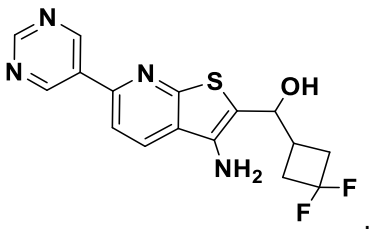
B61

A220. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



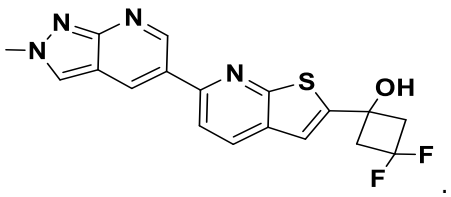
B66

A221. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



B71

A222. El compuesto o sal de la Realización A1, en donde el compuesto es:



C5

A223. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones A1 a A222 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

A224. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones A1 a A222, o la composición farmacéutica de la Realización A223 para su uso como un medicamento.

A225. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones A1 a A222, o la composición farmacéutica de la Realización A223 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por 15-PGDH.

A226. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones A1 a A222, o la composición farmacéutica de la Realización A223 para su uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

A227. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones A1 a A222, o la composición farmacéutica de la Realización A223 para su uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

A228. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones A1 a A222, o la composición farmacéutica de la Realización A223 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

A229. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones A1 a A222, o la composición farmacéutica de la Realización A223 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección fibrótica.

A230. El compuesto, sal o composición de la Realización A229, en donde la enfermedad, trastorno o afección fibrótica se caracteriza, en su totalidad o en parte, por el exceso de producción de material hfibroso, que incluye el exceso de producción de material fibrótico dentro de la matriz extracelular, o el reemplazo de elementos tisulares normales por una acumulación anormal, no funcional y/o excesiva de componentes asociados a la matriz.

A231. El compuesto, sal o composición de la Realización A229 o A230, en donde la enfermedad, trastorno o afección fibrótica es esclerosis sistémica, fibroesclerosis multifocal, fibrosis sistémica nefrogénica, fibrosis renal, esclerosis glomerular, fibrosis tubulointersticial renal, enfermedad renal progresiva o nefropatía diabética, fibrosis cardíaca, fibrosis pulmonar, glomeruloesclerosis, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, silicosis, asbestosis,

enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar fibrótica intersticial, fibrosis pulmonar inducida por quimioterapia/radiación, fibrosis endomiocárdica, fibrosis deltoide, pancreatitis, síndrome de fibrosis general caracterizado por el reemplazo de tejido muscular normal por tejido fibroso en diversos grados, fibrosis retroperitoneal, fibrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica; mielofibrosis, fibrosis de médula ósea, fibrosis aguda o fibrosis específica de órganos.

A232. El compuesto, sal o composición de la Realización A229 o A230, en donde la enfermedad, trastorno o afección fibrótica es fibrosis pulmonar idiopática.

A233. El compuesto, sal o composición de la Realización A229 o A230, en donde la enfermedad, trastorno o afección fibrótica es fibrosis renal.

A234. El compuesto, sal o composición de la Realización A229 o A230, en donde la enfermedad, trastorno o afección fibrótica es fibrosis hepática.

A235. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones A1 a A222, o la composición farmacéutica de la Realización A223 para su uso en el tratamiento de una o más de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad autoinmune, isquemia intestinal, isquemia, enfermedad cerebral isquémica, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica isquémica, placenta isquémica, enfermedad renal isquémica, enfermedad vascular isquémica, lesión por reperfusión isquémica, isquemia de extremidades, isquemia de extremidades inferiores, isquemia miocárdica, isquemia de órganos, isquemia periférica, isquemia tisular, ataque isquémico transitorio (AIT) y heridas en tejidos u órganos.

A236. Un método para tratar una enfermedad, trastorno o condición mediada por 15-PGDH en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método:

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones A1 a A222, o la composición de la Realización A223.

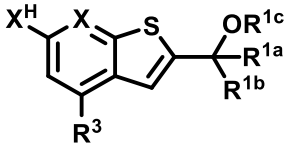
A237. Un método para tratar trastornos intestinales, gastrointestinales o intestinales en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método:

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones A1 a A222, o la composición de la Realización A223.

A238. El método de la Realización A236 o A237, en donde la enfermedad o trastorno comprende al menos uno de colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Crohn.

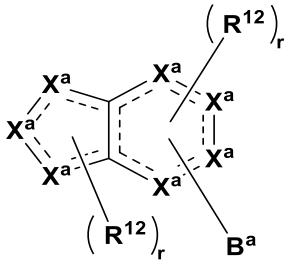
A239. Un método para fabricar el compuesto o sal de la Realización A1, comprendiendo el método:

realizar un acoplamiento de Suzuki entre un compuesto de Fórmula (I-int-1)



(I-int-1)

con un compuesto de Fórmula (R2-B):



(R2-B);

donde

X^H es un -Br o -Cl;

B^a es un grupo ácido borónico o un grupo éster borónico;

"----" indica que puede estar presente un doble enlace o un enlace simple;

cada caso de X^a es independientemente nitrógeno, oxígeno o carbono;

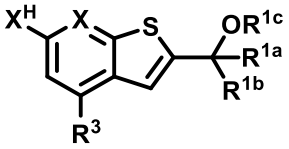
cada caso de r, cuando está presente, es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde, cuando dos casos de r tienen lugar en el mismo grupo R^2, el total de ambos valores de r combinados no excede 5;

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de N, es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}; y

cada caso de R^{12}, cuando está presente y unido a un miembro de anillo de C, es independientemente -OH, oxo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-OH o alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6};

en donde un -N= nitrógeno del anillo se puede unir a un R^{12} para proporcionar un catión.

A240. Un método para fabricar el compuesto o sal de la Realización A1, comprendiendo el método usar un compuesto de Fórmula (I-int) como producto intermedio:



(I-int-1);

en donde

X^H es un -Cl, -Br, -OTf, -OTs u -OMs;

R^{1a} es -H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

en donde R^{1a} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo;

en donde R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

o, alternativamente, R^{1a} y R^{1b} juntos forman un cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo;

en donde el ciclo R^{1a} y R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-6};

R^{1c} es -H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6};

en donde R^{1c} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-6};

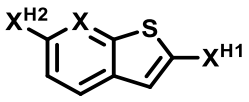
R^3 es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo;

en donde R^3 puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, oxo, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alquileno C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-6}, o dos sustituyentes R^3 juntos forman un carbociclilo C_{3-6} o un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo;

donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo;

en donde R^b puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}.

A241. Un método para fabricar el compuesto o sal de la Realización A1, comprendiendo el método usar un compuesto de Fórmula (I-int-a) como producto intermedio:



(I-int-a)

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

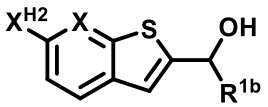
donde

X es N o CH;

X^{H1} es -Cl, -Br o -I; y

X^{H2} es -Cl, -Br, -OTf, -OTs u -OMs.

A242. Un método para fabricar el compuesto o sal de la Realización A1, comprendiendo el método usar un compuesto de Fórmula (I-int-b) como producto intermedio:



(I-int-b)

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

donde

X es N o CH;

X^{H2} -Cl, -Br, -OTf, -OTs u -OMs; y

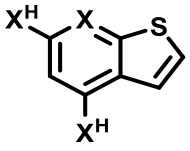
R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo;

en donde R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo; y

en donde R^b puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}.

A243. Un método para fabricar el compuesto o sal de la Realización A1, comprendiendo el método usar un compuesto de Fórmula (I-int-c) como producto intermedio:



(I-int-c)

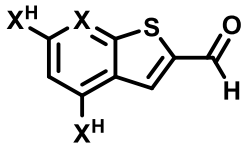
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

donde

X es N o CH; y

cada caso de X^H es independientemente -Cl o -Br.

A244. Un método para fabricar el compuesto o sal de la Realización A1, comprendiendo el método usar un compuesto de Fórmula (I-int-d) como producto intermedio:



(I-int-d)

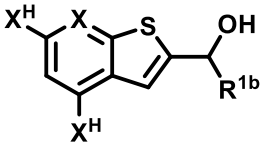
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

donde

X es N o CH; y

cada caso de X^H es independientemente -Cl o -Br.

A245. Un método para fabricar el compuesto o sal de la Realización A1, comprendiendo el método usar un compuesto de Fórmula (I-int-e) como producto intermedio:



(I-int-e)

donde

X es N o CH;

cada caso de X^H es independientemente Cl o -Br; y

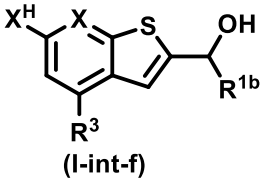
R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo;

en donde R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, $-N(R^b)_2$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

donde cada caso de R^b, cuando está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-6}; o, alternativamente, dos sustituyentes R^b juntos forman un heterociclilo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo; y

en donde R^b puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -F, -Cl, -OH, alcoxi C_{1-3}.

A246. Un método para fabricar el compuesto o sal de la Realización A1, comprendiendo el método usar un compuesto de Fórmula (I-int-f) como producto intermedio:



(I-int-f)

donde

X es N o CH;

X^H es un halógeno; y

R^{1b} es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo (en donde R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido como se divulga en otra parte en el presente documento);

R^3 es -H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, arilo C_{6-10}, heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo o heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros de anillo (en donde R^{1b} puede estar no sustituido o sustituido como se divulga en otra parte en el presente documento).

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar varias realizaciones de la divulgación y no pretenden limitar la presente divulgación de ninguna manera. Un experto en la técnica apreciará fácilmente que la presente divulgación está bien adaptada para llevar a cabo los objetos y obtener los fines y ventajas mencionados, así como los objetos, fines y ventajas inherentes en el presente documento. A los expertos en la técnica se les ocurrirán cambios en la misma y otros usos que están abarcados dentro del espíritu de la divulgación como se define por el alcance de las reivindicaciones.

EJEMPLOS

Esta sección proporciona ejemplos específicos de compuestos de Fórmula (A) y Fórmula (I) y métodos para elaborarlos. Si la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante para la identidad del compuesto.

Tabla A: Lista de Abreviaturas

Ac	acetilo
MeCN o ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
BOC o Boc	*terc*-butiloxicarbonilo
B_2pin_2	4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)
cataCXium A Pd G3	Metanosulfonato de [(di(1-adamantil)-butilfosfina)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)
Cy	ciclohexilo
DABCO	1,4-diazabiciclo[2.2. 2]octano
DAST	trifluoruro de dietilaminosulfuro
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido

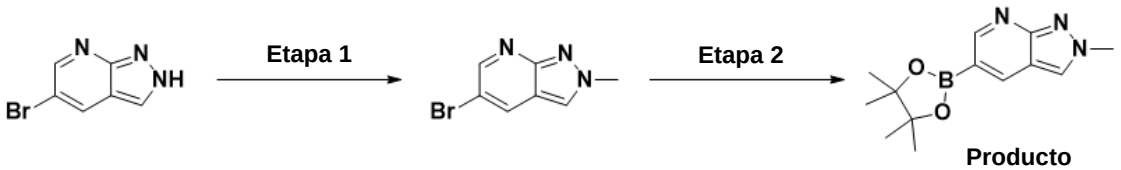
equiv.	equivalente
ESI o ES	ionización por electroaspersión
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
g	gramo(s)
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametil uronio
HBpin	4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
HPLC	cromatografía líquida a alta presión
IBX	Ácido 2-yodoxibenzoico
iPr	*iso*-propilo
iPrOH o IPA	*iso*-propanol
iPAm o IPAm	isopropilamina
KOAc	acetato de potasio
LC MS, LCMS, LC-MS o LC/MS	cromatografía líquida-espectroscopia de masas
LDA	diisopropilamiduro de litio
m/z	masa dividida por carga
Me	metilo
MeI	yodometano
MeOH	metanol
mg	miligramos
min	minutos
ml	mililitros
EM	espectros de masas
MTBE	metil *terc*-butil éter
NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
RMN	resonancia magnética nuclear
PCy_3	triciclohexilfosfina
$Pd(anfos)Cl_2$	bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0)

$Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$, $Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano
$Pd(PPh_3)_4$	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
éter de pet.	Éter de petróleo
Ph	fenilo
Pin	pinacolato
RP-HPLC	cromatografía líquida de alta presión de fase inversa
TA o ta o t.a.	temperatura ambiente
sat.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SPhos Pd G3	metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)
TBAF	fluoruro de tetra-*n*-butilamonio
TEA o Et_3N	trietilamina
temp	temperatura
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	ultravioleta
XPhos	2-diclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenilo

SECCIÓN 1: PRODUCTOS INTERMEDIOS

En esta sección se proporciona la síntesis de diversos productos intermedios usados para preparar compuestos de Fórmula (A) o Fórmula (I). Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente en Fisher Scientific, Enamine o proveedores similares, a menos que se indique lo contrario, o son conocidos en la técnica y pueden sintetizarse mediante el empleo de procedimientos conocidos usando la experiencia ordinaria.

Producto intermedio 1: 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina.



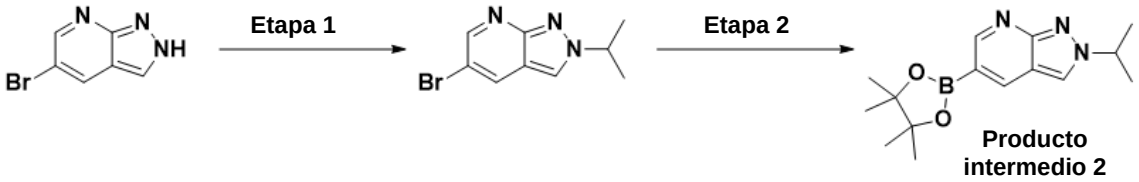
Producto intermedio 1

Etapa 1: 5-bromo-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina. A una mezcla de 5-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (50.0 g, 252 mmol) en THF (1600 ml) se le añadió NaHMDS (379 ml, 379 mmol) a 0 °C, después de agitar durante 0.5 h., se añadió MeI (47.4 ml, 757 mmol) a 0 °C, la

mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (300 ml) a 0 °C, luego se diluyó con H_2O (200 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml), se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla en bruto de isómeros se absorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía eluyendo con un gradiente de 0 % a 70 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar 5-bromo-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (8.00 g, 37.7 mmol, 75 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 212.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H) 8.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 4.21 (s, 3 H).

Etapa 2: 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina. A una solución de 5-bromo-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (20 g, 94 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se le añadió KOAc (13.86 g, 141 mmol), B_2pin_2 (28.7 g, 113 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-DCM (3.85 g, 4.72 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml)/éter de petróleo (300 ml) y se agitó a 20 °C durante 15 min. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con éter de petróleo (3 x 300 ml). El filtrado se concentró al vacío y el sólido se secó adicionalmente a alto vacío, para proporcionar el Producto intermedio 1 (24 g, 93 mmol, 98 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 178.1 $(M\text{-pinacol}+2OH)^+$ RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 4.21 (s, 3 H), 1.32 (s, 12 H).

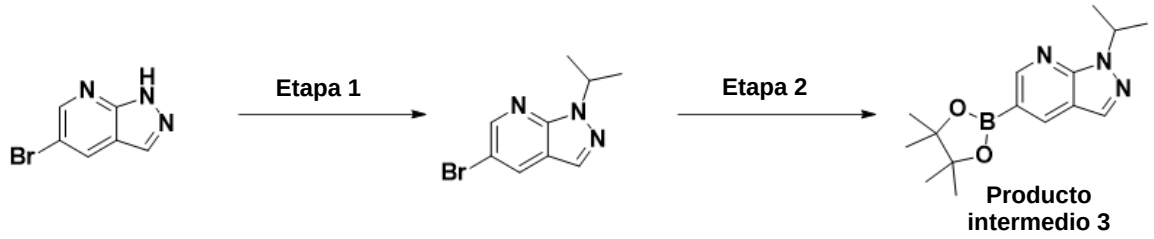
Producto intermedio 2: 2-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina



Etapa 1: Se usó un protocolo similar al del Producto intermedio 1, con 5-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina como material de partida. *m/z* (ESI): 240.0 $(M+H)^+$.

Etapa 2: 2-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina. Se usó un protocolo similar al del Producto intermedio 1, con 5-bromo-2-isopropil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina como material de partida. *m/z* (ESI): 206.2 $(M\text{-pinacol}+2OH)^+$

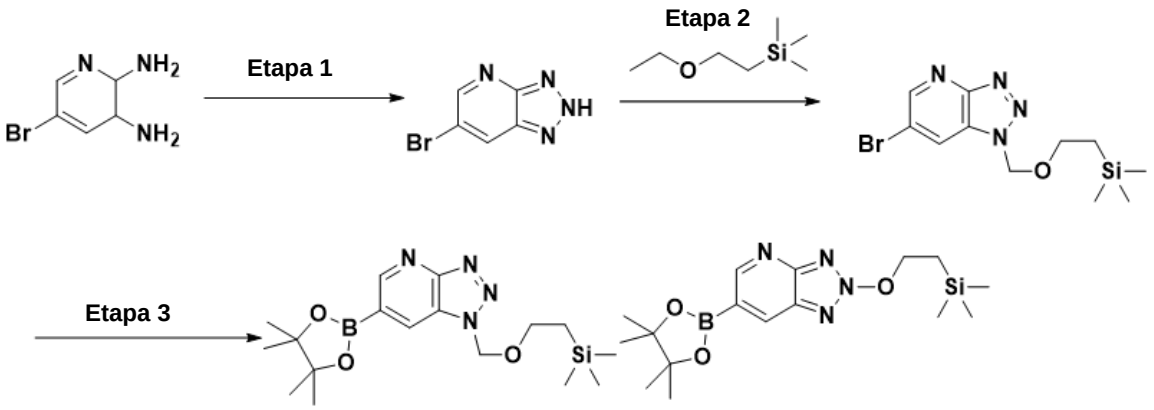
Producto intermedio 3: 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina



Etapa 1: Se usó un protocolo similar al del Producto intermedio 1, con 5-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina como material de partida. *m/z* (ESI): 240.0 $(M+H)^+$.

Etapa 2: 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina. Se usó un protocolo similar al del Producto intermedio 1, con 5-bromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina como material de partida. *m/z* (ESI): 206.8 $(M\text{-pinacol}+2OH)^+$

Producto intermedio 4: 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina



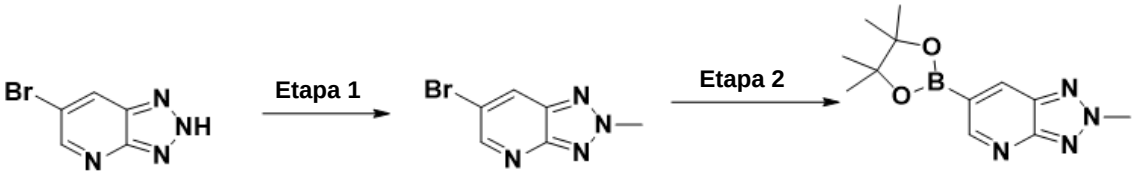
Producto intermedio 4

Etapa 1: 6-bromo-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina. A una solución de H_2SO_4 1 N (150 ml) en H_2O (500 ml) se le añadió 5-bromo-2,3-dihidropiridina-2,3-diamina (10 g, 52.6 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió $NaNO_2$ (4.25 g, 61.6 mmol) en H_2O (120 ml). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (80 ml), se extrajo con 2Me-THF (3 × 60 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo resultante se agitó con MTBE (50 ml) a 25 °C durante 0.5 h. La suspensión se filtró y la torta del filtro se secó a presión reducida, para proporcionar 6-bromo-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (8.00 g, 40.2 mmol, 76 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 198.9 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 - 8.79 (m, 2H).

Etapa 2: 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina. A una solución de 6-bromo-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (1g, 5.02 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió piridina NaH (0.181 g, 7.54 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego, se añadió gota a gota cloruro de (2-etoxietil)trimetilsililo (1.103 g, 6.62 mmol) a 0 °C y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40 ml) y NH_4Cl ac. sat. (30 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml × 3), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se absorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 % a 55 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (650 mg, 1.97 mmol, 39 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 328.9 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), -0.11 (s, 9H).

Etapa 3: 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina. A una solución de B_2pin_2 (93.0 mg, 0.36 mmol) y 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (100 mg, 0.30 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió KOAc (44.7 mg, 0.46 mmol) y aducto Pd(dppf)Cl_2-DCM (12.6 mg, 0.015 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2, luego se agitó a 80 °C durante 12 h. El solvente se retiró al vacío, y la mezcla se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa. *m/z* (ESI): 377.1 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 5: 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina



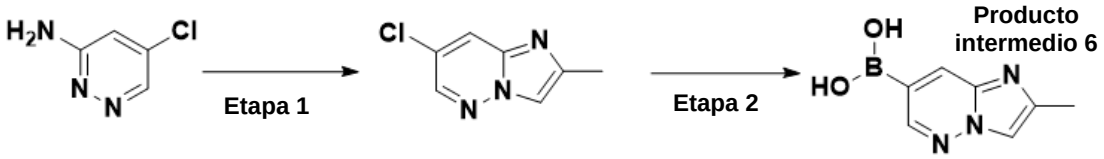
Producto intermedio 5

Etapa 1: 6-bromo-2-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina. Se preparó 6-bromo-2-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (*Journal of Organic Chemistry* (2018), 83(12), 6334-6353).

Etapa 2: 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina. A una solución de 6-bromo-2-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (1.50g, 7.04 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió B_2Pin_2 (3.580 g, 14.08 mmol), KOAc (1.175 g, 11.97 mmol) y Pd(dppf)Cl_2·DCM (0.575 g, 0.70 mmol) en secuencia. Luego se agitó la mezcla a 110 °C durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 5/1 a 3/1) para proporcionar el Producto intermedio 5 (1.60 g, 6.15 mmol, 87 % de rendimiento) . *m/z* (ESI): 261.0 $(M+H)^+$.

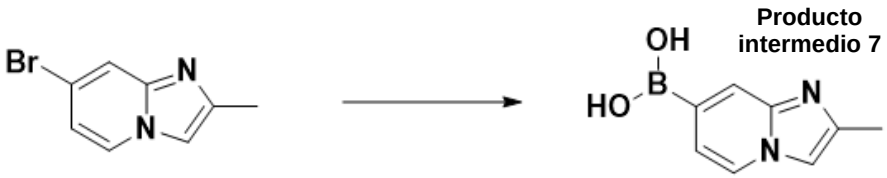
Producto intermedio 6: Ácido (2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)borónico



Etapa 1: 7-cloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina. A una solución agitada de 1-cloropropan-2-ona (4.29 g, 46.3 mmol) en EtOH (40.0 ml) a ta bajo N_2, se añadió 5-cloropiridazin-3-amina (2.00 g, 15.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó al vacío. El residuo se lavó con EtOAc (200 ml × 5) y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 7-cloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (0.4 g, 2.39 mmol, 15 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 168.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.39 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H).

Etapa 2: Ácido (2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)borónico. Una mezcla de 7-cloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (0.1 g, 0.60 mmol), acetato de potasio (0.234 g, 2.39 mmol) y B_2pin_2 (0.758 g, 2.98 mmol) en 1,4-dioxano (8.00 ml) se selló a t.a., y la mezcla se desgasificó y purgó con N_2 durante 5 min. A continuación, se añadieron XPhos (0.028 g, 0.06 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0.027 g, 0.03 mmol) a ta y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Luego, la reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Producto intermedio 6 en bruto, que se usó sin purificación adicional. *m/z* (ESI): 178.2 $(M+H)^+$.

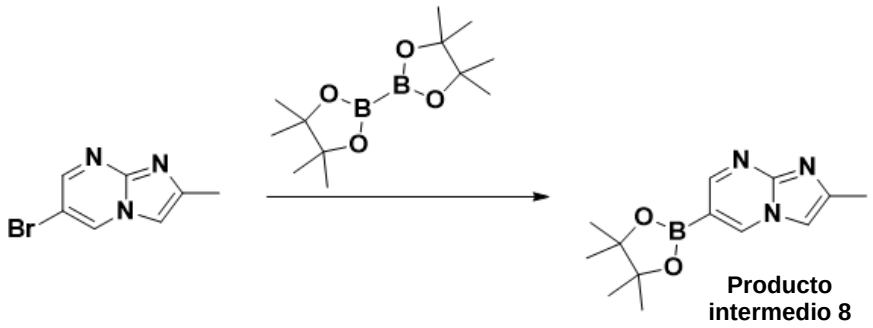
Producto intermedio 7: Ácido (2-metilimidazo[*1,2*-a]piridin-7-il)borónico



Ácido (2-metilimidazo[*1,2*-a]piridin-7-il)borónico. Una mezcla de 7-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina (0.2 g, 0.948 mmol), acetato de potasio (0.372 g, 3.79 mmol) y B_2pin_2 (1.20 g, 4.74 mmol) en 1,4-dioxano (8.00 ml) a t.a. se desgasificó y se purgó con N_2 durante 5

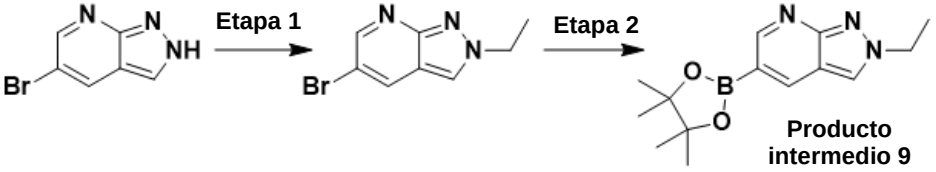
min. Luego, se añadió aducto de Pd(dppf)Cl_2·DCM (0.077 g, 0.10 mmol) a t.a. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 5 h. Luego, la masa de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se lavó con EtOAc (50 ml). A continuación, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Producto intermedio 7 en bruto, que se usó sin purificación adicional. *m/z* (ESI): 177.2 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 8: 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina



2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina. Una mezcla de 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirimidina (50 mg, 0.236 mmol), acetato de potasio (93 mg, 0.943 mmol) y B_2pin_2 (299 mg, 1.179 mmol) en 1,4-dioxano (4.00 ml)) a ta se desgasificó durante 5 minutos. Se añadieron XPhos (11.24 mg, 0.024 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (10.80 mg, 0.012 mmol) a ta, y la masa de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La masa de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (5 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Producto intermedio 8 en bruto, que se usó sin purificación adicional. *m/z* (ESI): 260.1 $(M+H)^+$.

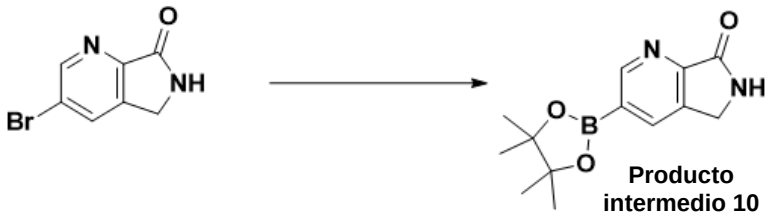
Producto intermedio 9: 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina



Etapa 1: Se usó un protocolo similar al del Producto intermedio 1, con 5-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina como material de partida. *m/z* (ESI): 226.0 $(M+H)^+$.

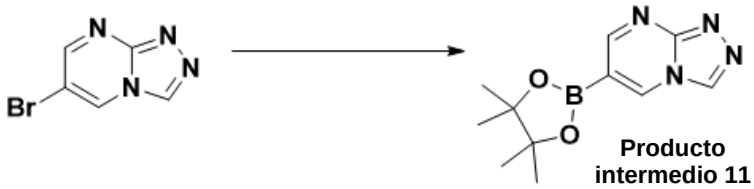
Etapa 2: 2-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina. Se usó un protocolo similar al del Producto intermedio 1, con 5-bromo-2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina como material de partida. *m/z* (ESI): 274.1 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 10: 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-ona



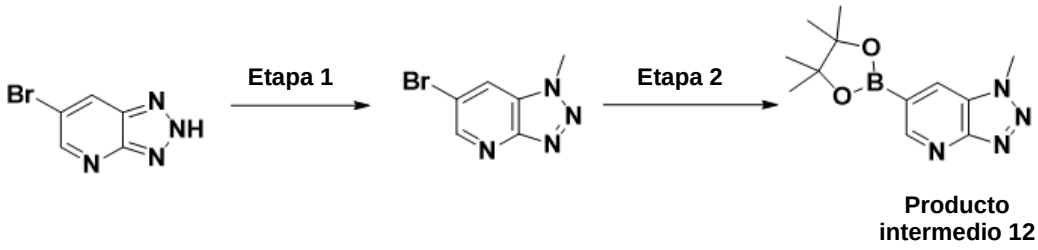
3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona. Se usó un protocolo similar al del Producto intermedio 1, Etapa 2, con 3-bromo-5,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-ona como material de partida. m/z (ESI): 261.1 (M+H)+.

Producto intermedio 11: 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina. Se usó un protocolo similar al del Producto intermedio 1, Etapa 2, con 6-bromo[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina como material de partida. *m/z* (ESI): 247.1 $(M+H)^+$.

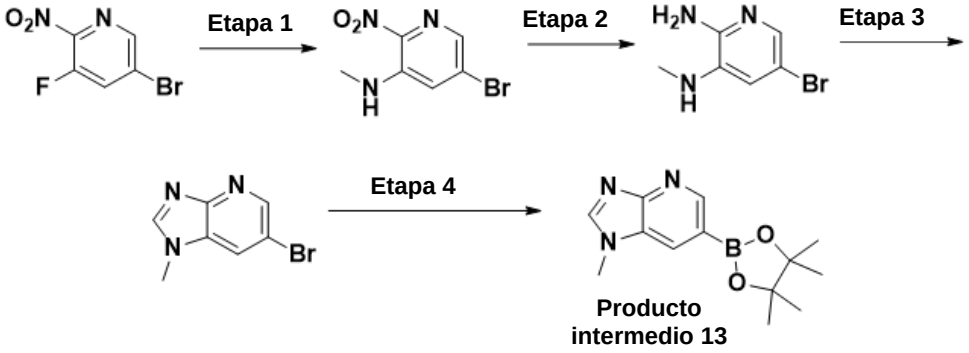
Producto intermedio 12: 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina



Etapa 1: Se usó un protocolo similar al del Producto intermedio 1, con 6-bromo-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina como material de partida. *m/z* (ESI): 213.0 $(M+H)^+$.

Etapa 2: 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina. Se usó un protocolo similar al del Producto intermedio 1, con 6-bromo-1-metil-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina como material de partida. *m/z* (ESI): 261.0 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 13: 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina



Etapa 1: 5-bromo-*N*-metil-2-nitropiridin-3-amina. A una mezcla agitada de 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina (4.00 g, 18.10 mmol) en THF (56 ml) a ta se le añadió una solución de metilamina en THF (2.0 M, 27.2 ml, 54.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La masa de reacción se concentró, se inactivó con agua helada (500 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar 5-bromo-*N*-metil-2-nitropiridin-3-amina (4.00 g, 17.2 mmol, 95 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 232.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 - 7.98 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H).

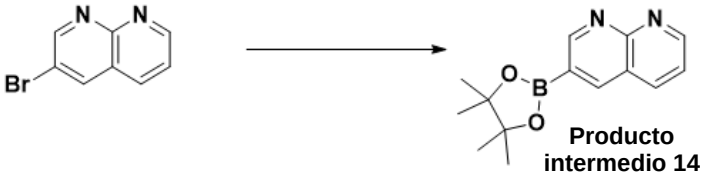
Etapa 2: 5-bromo-N^3-metilpiridin-2,3-diamina. Una mezcla agitada de 5-bromo-*N*-metil-2-nitropiridin-3-amina (4.00 g, 17.24 mmol) y cloruro estannoso dihidrato (11.67 g, 51.7 mmol) en THF (80 ml) se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se recogió en DCM (100 ml) y NaHO ac. al 10 % (100 ml). La mezcla bifásica se agitó hasta que todos los sólidos se hubieron disuelto. Se separó el extracto orgánico y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente del 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 5-bromo-N^3-metilpridin-2,3-diamina (2.9 g, 14.35 mmol, 83 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 202.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.27 - 5.20 (m, 1H), 2.70 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

Etapa 3: 6-bromo-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina. Una mezcla agitada de 5-bromo-N^3-metilpiridin-2,3-diamina (1 g, 4.95 mmol) en ácido fórmico (15 ml, 391 mmol) se calentó a 100 °C durante 18 h. La masa de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con DCM (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 6-bromo-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina en bruto (0.7 g, 3.30

mmol, 67 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 212.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 - 8.46 (m, 2H), 8.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

Etapa 4: 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina. Se usó un protocolo similar al del Producto intermedio 1, Etapa 2, con 6-bromo-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina como material de partida. *m/z* (ESI): 260.1 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 14: 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina



Producto intermedio 14

3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina. Se usó un protocolo similar al del Producto intermedio 1, Etapa 2, con 3-bromo-1,8-naftiridina como material de partida. *m/z* (ESI): 257.0 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 15: 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina



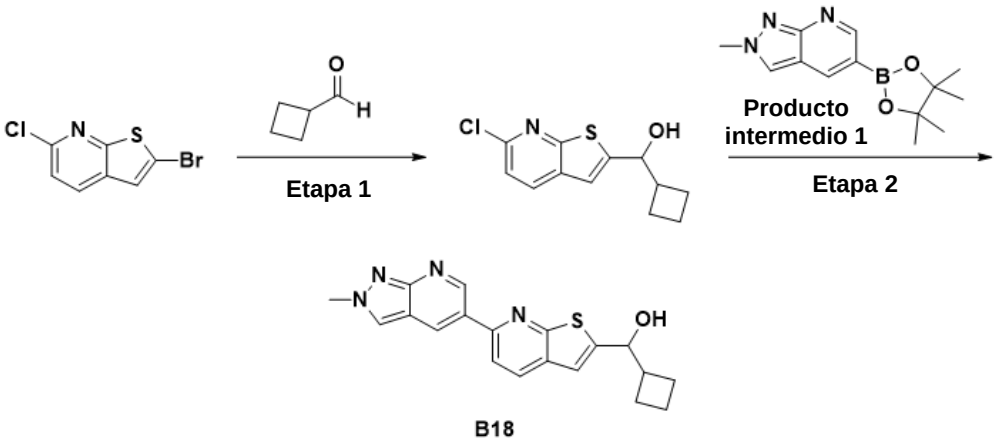
Producto intermedio 15

6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina. Se usó un protocolo similar al del Producto intermedio 1, Etapa 2, con 6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina como material de partida. *m/z* (ESI): 247.0 $(M+H)^+$.

SECCIÓN 2 - PROCEDIMIENTOS GENERALES

Grupo 1

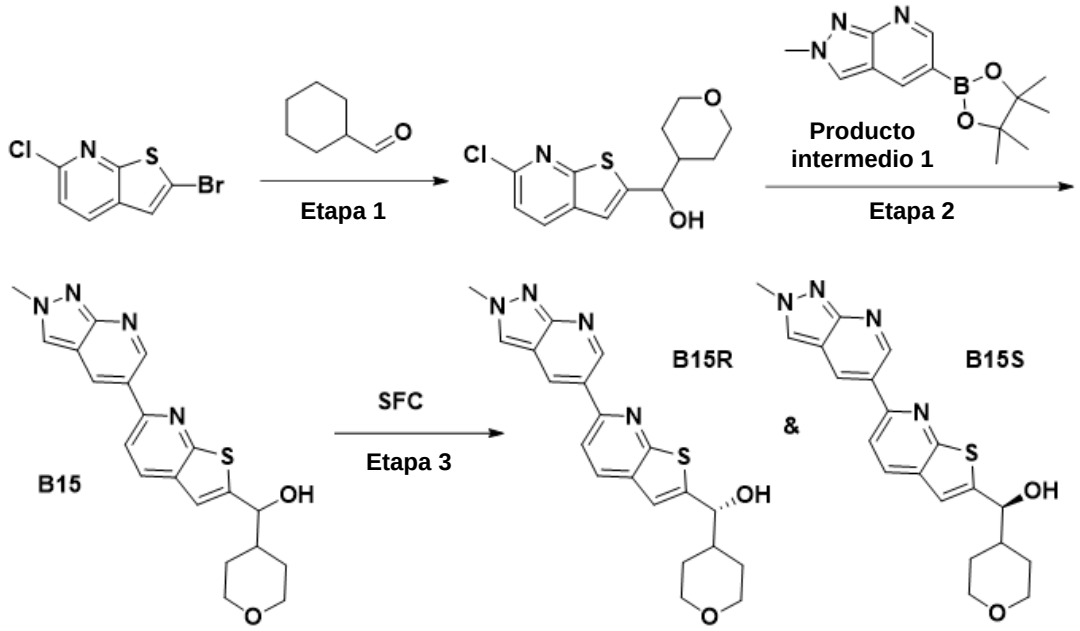
Ejemplo 1-1: ciclobutil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol B18



Etapa 1: (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(ciclobutil)metanol. A una solución de 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (400 mg, 1.61 mmol) en THF (1 ml) se le añadió *n*-butil-litio (2.5 M en hexanos , 644 µl, 1.61 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 min y se añadió ciclobutanocarbaldehído (135 mg, 1.61 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se absorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0 % a 14 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(ciclobutil)metanol (308 mg, 1.21 mmol, 75 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 254.0 $(M+H)^+$.

Etapa 2: ciclobutil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol. A una solución de (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(ciclobutil)metanol (295 mg, 1.16 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H_2O (0.6 ml) se le añadió el Producto intermedio 1 (602 mg, 2.33 mmol), K_2CO_3 (482 mg, 3.49 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (47.5 mg, 0.058 mmol). La solución se agitó a 110 °C durante 12 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de 25 % a 45 % de MeCN en H_2O (NH_4HCO_3 10 mM), para proporcionar el Compuesto B18. *m/z* (ESI): 351.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.25 Hz, 1 H), 8.90 (d, *J* = 2.38 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.24 (d, *J* = 8.38 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 8.38 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 5.87 (d a, *J* = 4.00 Hz, 1 H), 4.79 (d a, *J* = 5.13 Hz, 1 H), 4.24 (s, 3 H), 2.58-2.69 (m, 1 H), 1.96-2.05 (m, 2 H), 1.86-1.95 (m, 2 H), 1.74-1.86 (m, 2 H).

Ejemplo 1-2: (*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol B15R; (*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol B15S



Etapa 1: (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol. A una mezcla agitada de 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (100 mg, 0.40 mmol) en THF (1 ml) se le añadió *n*-butil-litio (2.5 M en hexanos, 161 µl, 0.40 mmol) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 min. Se añadió tetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído (45.9 mg, 0.40 mmol) en THF (1 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a -70 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl de acuoso saturado (20 ml) a 25 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (80 mg, 0.28 mmol, 70 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, *J* = 8.25 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J* = 8.38 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.00 (d, *J* = 4.63 Hz, 1 H), 4.65 (dd, *J* = 6.19, 4.94 Hz, 1 H), 3.92 - 3.76 (m, 2 H), 3.23 (qd, *J* = 11.72, 2.25 Hz, 2 H), 1.86 - 1.75 (m, 1 H), 1.71 (d a, *J* = 13.13 Hz, 1 H), 1.41 - 1.30 (m, 2 H), 1.30 - 1.25 (m, 1 H).

Etapa 2: (6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol. Una mezcla de (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (6.53 g, 23.0 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (11.93 g, 46.0 mmol), K_2CO_3 (9.54 g, 69.0 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (1.684 g, 2.30 mmol) en H_2O (13 ml) y 1,4-dioxano (104 ml) se purgó con N_2. La mezcla se agitó a 110 °C

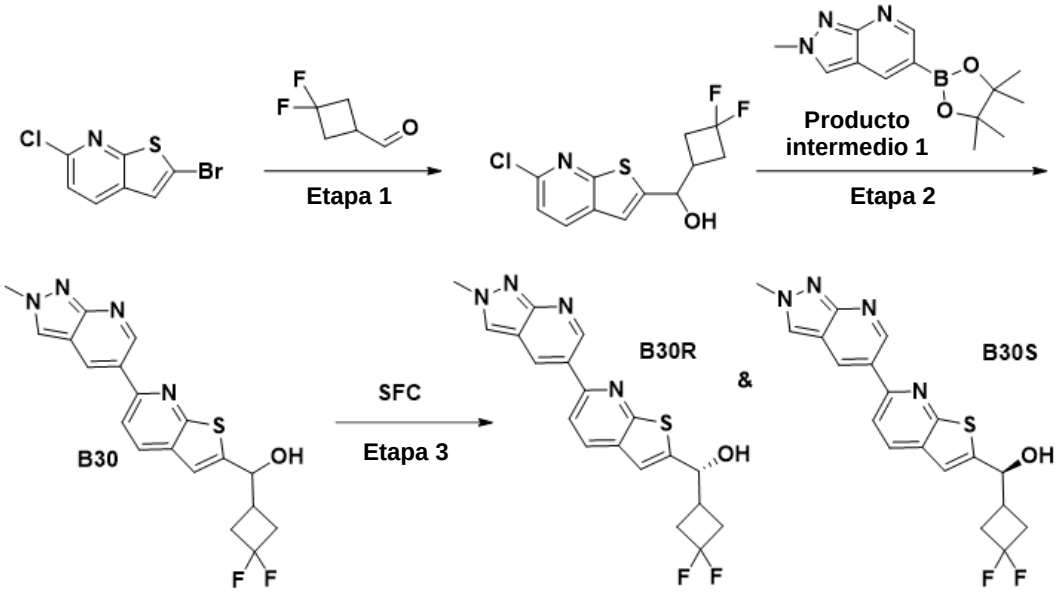
durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (150 ml) y luego se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de MeOH/EtOAc, para proporcionar el Compuesto B15. *m/z* (ESI): 381.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 5.0, 6.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 3H).

Etapa 3: Purificación de SFC. La muestra se purificó mediante SFC usando una columna Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm, con una fase móvil de 50 % de EtOH con 0.1 % de IPAm usando un caudal de 4 ml/min para generar el pico 1 y el pico 2:

Pico 1: B15R. Se obtuvo el Compuesto B15R (3.5 g, 9.1 mmol, 39 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 381.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 5.0, 6.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 3H).

Pico 2: B15S. Se obtuvo el Compuesto B15S (3.3 g, 8.6 mmol, 37 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 381.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 5.0, 6.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 3H).

Ejemplo 1-3: (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol B30R; (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol B30S



Etapa 1: (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol. Se disolvió 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (10.0 g, 40.2 mmol) en THF (100 ml). La solución se purgó con N_2 y se enfrió a -70 °C. Luego, se añadió gota a gota *n*-butil-litio (2.5 M en hexanos, 17.70 ml, 44.3 mmol) y la mezcla se agitó a -70 °C durante 10 min. Se añadió 3,3-difluorociclobutano-1-carbaldehído (5.80 g, 48.3 mmol) y la mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. frío (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con 0-25 % de EtOAc/éter de petróleo, para proporcionar (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (9.00 g, 31.1 mmol, 77 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 5H).

Etapa 2: (3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol. A una mezcla de (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (7.50 g, 25.9 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-*2H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (8.72 g, 33.7 mmol) y K_2CO_3 (10.73 g, 78 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) y H_2O (15 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (1.89 g, 2.59 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h en N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (500

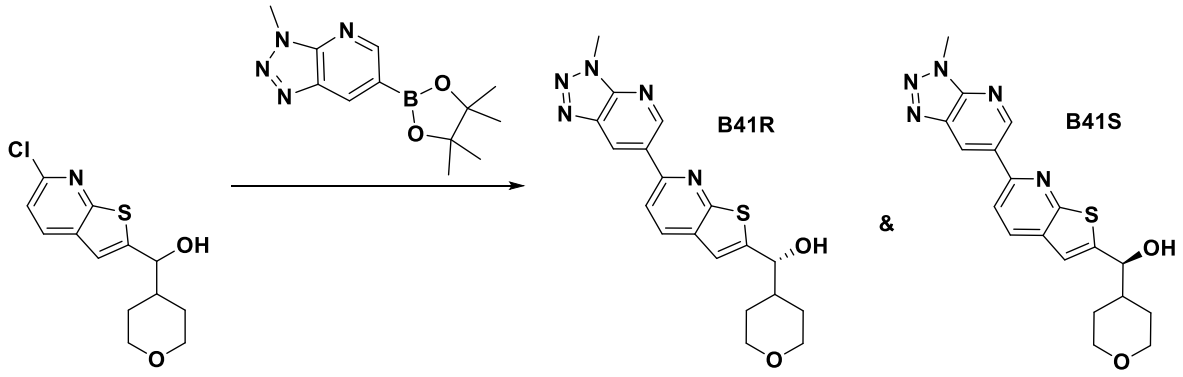
ml) y se extrajo con EtOAc (8 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente de 0-20 % de MeOH/EtOAc, para proporcionar el Compuesto B30 (7.20 mg, 16.21 mmol, 63 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 387.3 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.61 - 2.48 (m, 5H).

Etapa 3: Purificación de SFC. La muestra se purificó mediante SFC usando una columna Chiralpak IH-3, 50×4.6 mm D.I., 3 um, con una fase móvil de 50 % de EtOH con 0.1 % de IPAm usando un caudal de 3.4 ml/min para generar el pico 1 y el pico 2.

Pico 1: B30R. Se obtuvo el Compuesto B30R (2.00 g, 5.12 mmol, 42 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 387.3 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.93 (s a, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.67 - 2.53 (m, 5H).

Pico 2: B30S. Se obtuvo el Compuesto B30S (2.00 g, 5.12 mmol, 42 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 387.3 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.93 (s a, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.67 - 2.53 (m, 5H).

Ejemplo 1-4: (*R*)-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol B41R; (*S*)-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol B41S



A una solución de (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (350 mg, 1.23 mmol) y 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (481 mg, 1.85 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (3 ml) y H_2O (0.6 ml) se añadió Na_2CO_3 (327 mg, 3.08 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (71.3 mg, 0.062 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (40 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml × 3), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida

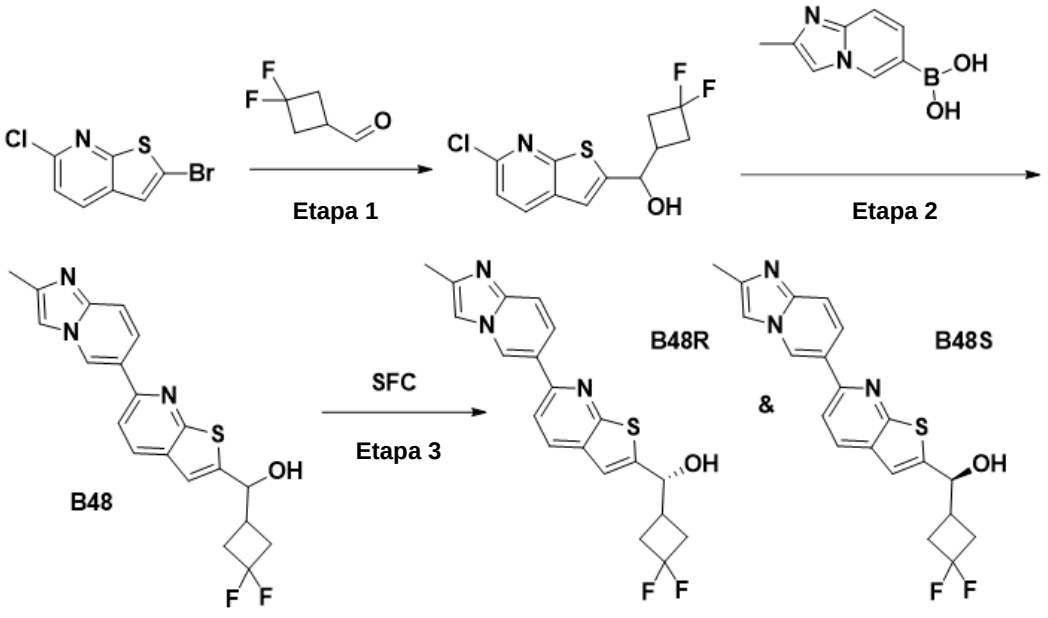
para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 0-55 % de EtOAc en éter de petróleo, para obtener una mezcla de **B41R** y **B41S** (280 mg, 0.73 mmol, 60 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 382.1 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Purificación de SFC. La muestra se purificó mediante SFC usando una columna Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 um, con una fase móvil de 50 % de EtOH con 0.1 % de IPAm usando un caudal de 4 ml/min para generar el pico 1 y el pico 2.

Pico 1: B41R. Se obtuvo el Compuesto B41R (131 mg, 0.342 mmol, 28 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 382.0 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (d, *J* = 2.00 Hz, 1 H), 9.20 (d, *J* = 2.00 Hz, 1 H), 8.35 - 8.29 (m, 1 H), 8.22 (d, *J* = 8.38 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 4.69 (d, *J* = 6.75 Hz, 1 H), 4.37 (s, 3 H), 3.95 - 3.78 (m, 2 H), 3.31 -3.19 (m, 2 H), 1.85 (qd, *J* = 7.36, 3.31 Hz, 1 H), 1.76 (d a, *J* = 13.13 Hz, 1 H), 1.45 -1.28 (m, 3 H).

Pico 2: B41S. Se obtuvo el Compuesto B41S (97 mg, 0.255 mmol, 21 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 382.0 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (d, *J* = 2.00 Hz, 1 H), 9.20 (d, *J* = 2.00 Hz, 1 H), 8.32 - 8.30 (m, 1 H), 8.20 (d, *J* = 8.38 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 4.68 (d, *J* = 6.75 Hz, 1 H), 4.36 (s, 3 H), 3.90 -3.81 (m, 2 H), 3.33 - 3.24 (m, 2 H), 1.84 (qd, *J* = 7.36, 3.31 Hz, 1 H), 1.74 (d a, *J* = 13.13 Hz, 1 H), 1.42-1.32 (m, 3 H).

Ejemplo 1-5: (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol B48R; (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol B48S



Etapa 1: (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol. A una solución de 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (5.00 g, 20.1 mmol) en THF (50 ml) se le añadió

una solución de *n*-butil-litio en hexanos (2.5 M, 8.45 ml, 21.1 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 min y se añadió 3,3-difluorociclobutano-1-carbaldehído (2.66 g, 22.1 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 h adicionales a -78 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 ml). Posteriormente, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 0-7 % de MeOH en (1:1) EtOAc:éter de petróleo, para proporcionar (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (6.00 g, 20.7 mmol, 103 % de rendimiento en bruto). RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.99 (d a, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 1H).

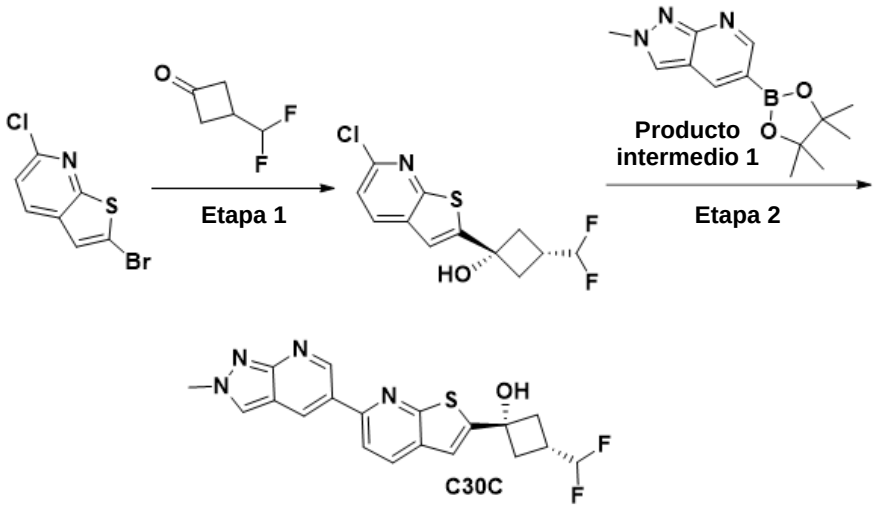
Etapa 2: (3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol. Una mezcla de ácido (2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)borónico (146 mg, 0.83 mmol), (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (200 mg, 0.70 mmol), K_2CO_3 (239 mg, 1.73 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (50.5 mg, 0.069 mmol) en H_2O (0.5 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) se purgó con N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (30 ml) y luego se extrajo con EtOAc (5 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de MeOH/EtOAc, para proporcionar el Compuesto B48 (50 mg, 0.10 mmol, 15 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 386.0 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 5H), 2.36 (s, 3H).

Etapa 3: Purificación de SFC. La muestra se purificó mediante SFC usando una columna Chiralpak IG-3, 50×4.6 mm D.I., 3 um, con una fase móvil de 50 % de EtOH con 0.1 % de IPAm usando un caudal de 3.4 ml/min para generar el pico 1 y el pico 2:

Pico 1: B48R. Se obtuvo el Compuesto B48R (15.0 mg, 0.039 mmol, 38 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 386.0 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 5H), 2.36 (s, 3H).

Pico 2: B48S. Se obtuvo el Compuesto B48S (11.2 mg, 0.028 mmol, 28 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 386.1 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 5H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo 1-6: *cis*-3-(difluorometil)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol C30C

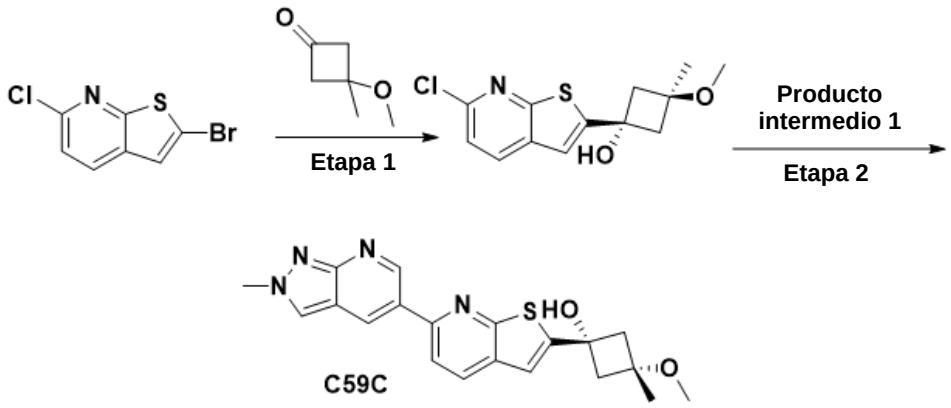


Etapa 1: *cis*-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(difluorometil)ciclobutan-1-ol. A una solución de 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (0.25 g, 1.01 mmol) y 3-(difluorometil)ciclobutan-1-ona (0.242 g, 2.01 mmol) en THF (4.00 ml) se le añadió una solución de *n*-butil-litio en THF (2.5 M, 1.01 ml, 2.51 mmol) en una porción a -78 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego, la mezcla se inactivó mediante la adición de solución ac. sat. de NH_4Cl (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 20-25 % de éter de petróleo/EtOAc, para proporcionar *cis*-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(difluorometil)ciclobutan-1-ol. *m/z* (ESI): 289.9 $(M+H)^+$.

Etapa 2: *cis*-3-(difluorometil)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol. Una mezcla de *cis*-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(difluorometil)ciclobutan-1-ol (0.25g, 0.86 mmol), Producto intermedio 1 (0.291 g, 1.12 mmol) y K_2CO_3 (0.358 g, 2.59 mmol) en 1,4-dioxano (5.00 ml) y H_2O (0.50 ml) se desgasificó con N_2 durante 10 min. A la mezcla desgasificada se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0.063 g, 0.086 mmol) a t.a. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto, que se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de H_2O al 5-95 % (ácido fórmico al 0.1 %) en ACN durante 3.0 min con un caudal de 2.0 ml/min, para proporcionar el Compuesto C30C (100 mg). *m/z* (ESI): 387.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H),

7.50 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.17 (dt, *J* = 57.2, 3.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 3H), 2.44 (q, *J* = 8.2, 6.5 Hz, 2H).

Ejemplo 1-7:*cis*-3-metoxi-3-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol C59C

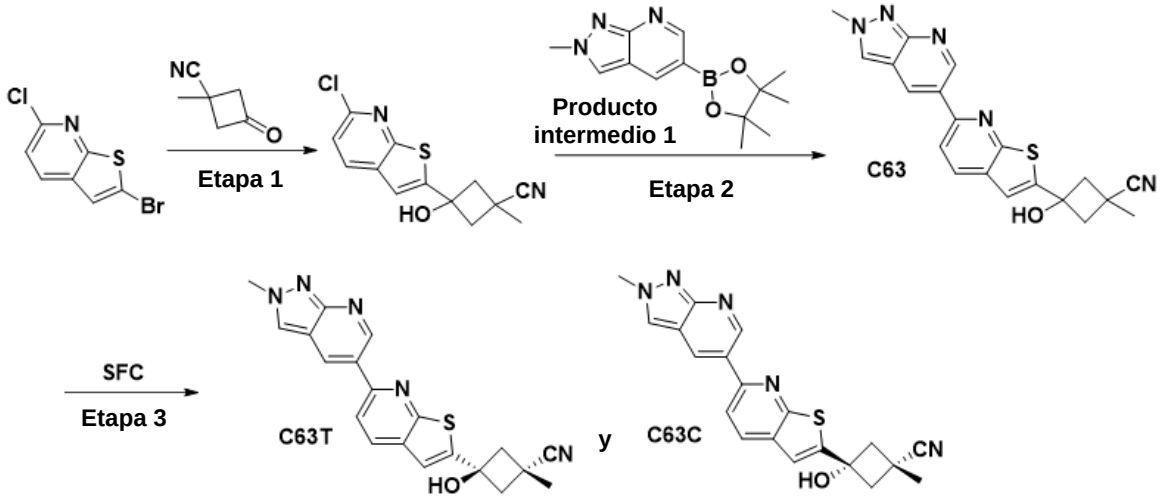


Etapa 1: 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-metoxi-3-metilciclobutan-1-ol. A una solución de 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (1 g, 4.02 mmol) en tolueno (40.0 ml) a -78 °C se añadió *n*-butil-litio en hexanos (2.5 M, 2.41 ml, 6.04 mmol). Esta solución se agitó durante 2 min, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de 3-metoxi-3-metilciclobutan-1-ona (0.689 g, 6.04 mmol) en tolueno (10 ml). La reacción se agitó durante 10 min a -78 °C. Luego, la reacción se diluyó con NH_4Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 15 %-30 % de EtOAc en hexano, para proporcionar *cis*-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-metoxi-3-metilciclobutan-1-ol (500 mg, 1.76 mmol, 44 % de rendimiento); *m/z* (ESI): 284.1 $(M+H)^+$; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.65 - 2.45 (m, 4H), 1.23 (s, 3H); y *trans*-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-metoxi-3-metilciclobutan-1-ol (190 mg, 0.67 mmol, 17 % de rendimiento); *m/z* (ESI): 284.0 $(M+H)^+$; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 1.47 (s, 3H).

Etapa 2: *cis*-3-metoxi-3-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol. Una solución de *cis*-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-metoxi-3-metilciclobutan-1-ol (0.19 g, 0.67 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (0.26 g, 1.0 mmol) y K_2CO_3 (0.278 g, 2.0 mmol) en 1,4-dioxano (6.84 ml) y H_2O (0.76 ml) se purgó con gas N_2 durante 5 min. Después de la purga, se añadió SPhos Pd G3 (52 mg, 0.067 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Luego, la

masa de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con NH_4Cl sat. (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente lineal de 5 %-95 % de ACN en (0.1 % de NH_3) H_2O usando un caudal de 15 ml/min, para proporcionar el Compuesto *C59C. m/z* (ESI): 381.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz,) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.62 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.35 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.50 (s, 3H).

Ejemplo 1-8: *trans*-3-hidroxi-1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo C63T; *cis*-3-hidroxi-1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo C63C



Etapa 1: 3-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-hidroxi-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo. A una solución de 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (1 g, 4.02 mmol) en THF (25.00 ml) se le añadió una solución de *n*-butil-litio en hexanos (2.5 M, 2.414 ml, 6.04 mmol) gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 min. Luego, se disolvió 1-metil-3-oxociclobutano-1-carbonitrilo (0.659 g, 6.04 mmol) en THF (2 ml) y se le añadió gota a gota, y la reacción se agitó a -78 °C durante 5 min. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (50 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml × 3), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 15 % de EtOAc en éter de petróleo para obtener 3-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-hidroxi-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo (0.5 g, 1.80 mmol, 44 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 279.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 1.53 (s, 3H).

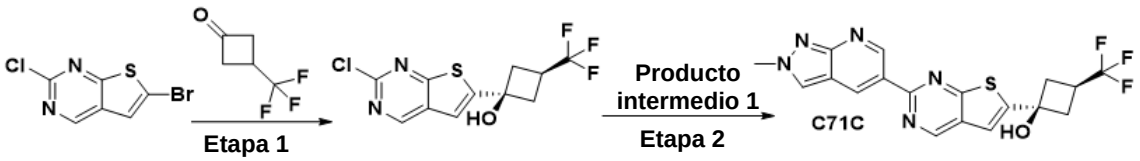
Etapa 2: 3-hidroxi-1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutano-1-carbonitrilo. Una mezcla de 3-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-hidroxi-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo (0.5 g, 1.80 mmol), Producto intermedio 1 (0.60 g, 2.33 mmol) y K_2CO_3 (0.74 g, 5.38 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) y H_2O (2 ml) se purgó con gas N_2 durante 5 min. Después de la purga, se añadió SPhos Pd G3 (0.14 g, 0.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 h. Después, la masa de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente de 5-95 % de H_2O (0.1 % de NH_3) en ACN con un caudal de 15 ml/min, para proporcionar una mezcla de Compuesto C63T y Compuesto C63C (0.5 g, 1.33 mmol, 74 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 376.2 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Purificación de SFC. La muestra se purificó mediante SFC usando una columna Chiralel OJ-H 250 x 30 mm, 5 µm, con una fase móvil de MeOH/CO_2 al 40 % usando un caudal de 130 ml/min para generar el pico 1 y el pico 2.

Pico 1: C63T. Se obtuvo el Compuesto C63T (145 mg, 386 mmol, 26 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 376.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.18 -3.04 (m, 2H), 2.58 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H).

Pico 2: C63C. Se obtuvo el Compuesto C63C (200 mg, 533 mmol, 36 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 376.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).

Ejemplo 1-9: *cis*-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol C71C

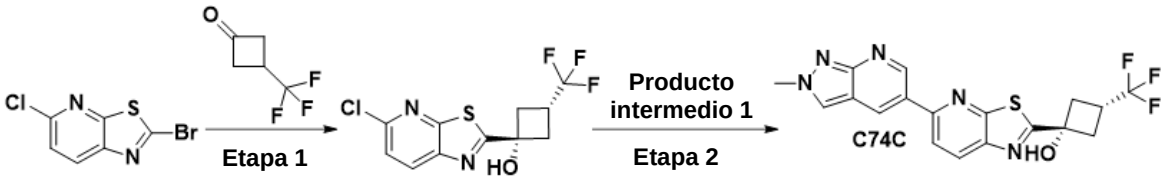


Etapa 1: *cis*-1-(2-clorotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol. A una solución de 6-bromo-2-clorotieno[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0.8 mmol) en tolueno (6 ml) se le añadió *n*-butil-litio en THF (2.5 M, 0.417 ml, 1.04 mmol) gota a gota a -78 °C. Después de agitar durante 1 min, se le añadió 3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ona (221 mg, 1.6 mmol) en tolueno (1 ml), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 5 %-95 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar *cis*-1-(2-clorotieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol (120 mg, 0.39 mmol, 49 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 309.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.13 (h, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 2H).

Etapa 2: *cis*-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol. A una solución de *cis*-1-(2-clorotieno[*2,3-d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol (0.15 g, 0.49 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se añadió 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (164 mg, 0.63 mmol) y K_2CO_3 (201 mg, 1.46 mmol). La solución se desgasificó con gas N_2 durante 5 minutos y se añadió SPhos Pd G3 (38 mg, 0.049 mmol). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl. ac. sat. (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 5 %-95 % de ACN en (0.1 % de NH_3) H_2O y un caudal de 15 ml/min, para proporcionar el Compuesto C71C (0.12 g, 0.28 mmol, 58 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 406.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.13 (h, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 2H).

Ejemplo 1-10: *cis*-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol C74C

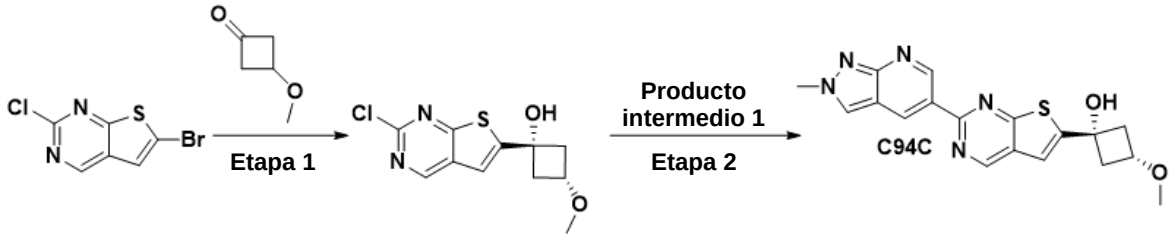


Etapa 1: *cis*-1-(5-clorotiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol. A una solución de 2-bromo-5-clorotiazolo[5,4-*b*]piridina (0.5 g, 2.0 mmol) y 3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ona (0.55 g, 4.01 mmol) en THF (25 ml) a -78 °C en una atmósfera de N_2 se le añadió *n*-butil-litio en hexanos (2.5 M, 1.6 ml, 4.0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a -78 °C. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl ac. sat. (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 5 %-15 % de EtOAc en hexano, para proporcionar *cis*-1-(5-clorotiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol (0.2 g, 0.65 mmol, 32 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 309.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-

d6) δ 8.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.83 (ddd, *J* = 10.0, 8.5, 2.7 Hz, 2H), 2.58 (td, *J* = 9.7, 2.8 Hz, 2H).

Etapa 2: *cis*-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol. Una solución agitada de *cis*-1-(5-clorotiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol (200 mg, 0.65 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (252 mg, 0.97 mmol) y K_2CO_3 (269 mg, 1.94 mmol) en 1,4-dioxano (7.2 ml) y H_2O (0.8 ml) se purgó con gas N_2 durante 5 min. Luego, se añadió SPhos Pd G3 (51 mg, 0.065 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró a través de celite y se lavó con NH_4Cl ac. sat. (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 5 %-95 % de ACN en (0.1 % de NH_3) H_2O usando un caudal de 15 ml/min, para proporcionar el Compuesto C74C (0.145 g, 0.36 mmol, 55 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 406.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.87 (td, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 2H), 2.59 (dd, *J* = 12.5, 9.4 Hz, 2H).

Ejemplo 1-11:*cis*-3-metoxi-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol C94C



Etapa 1: *cis*-1-(5-clorotiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol. A una solución de 6-bromo-2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (0.150 g, 0.601 mmol) en tolueno (30 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de N_2 se añadió *n*-butil-litio en hexanos (2.5 M, 0.481 ml, 1.20 mmol) gota a gota. Después de 10 min, se añadió gota a gota una solución de 3-metoxiciclobutan-1-ona (0.090 g, 0.902 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 5-40 % de EtOAc en hexano, para proporcionar *cis*-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-metoxiciclobutan-1-ol. *m/z* (ESI): 271.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.12 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.82 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 2H).

Etapa 2: *cis*-3-metoxi-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol. Una solución agitada de *cis*-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-metoxiciclobutan-1-ol (0.15 g, 0.554 mmol), Producto intermedio 1 (0.215 g, 0.831 mmol) y K_2CO_3 (0.229 g, 1.662 mmol) en 1,4-dioxano (4.50 ml) y agua (0.45 ml) se desgasificó con N_2 durante 5 minutos antes de añadir SPhos Pd G3 (0.043 g, 0.055 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. sat. (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente lineal de agua (0.1 % de amoníaco) en ACN para proporcionar *cis*-3-metoxi-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol (84 mg, 0.229 mmol, 41.3 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 368.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 2H).

CONDICIONES ALTERNATIVAS EN REFERENCIA AL EJEMPLO 1-1:

(1) A una solución en agitación del producto de la Etapa 2 (1 equiv.) en THF (2 ml) se le añadió NaHMDS (483 µl, 0.48 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h antes de que el yodoetano (188 mg, 1.21 mmol) se transfiriera a 0 °C. La reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 12 h antes de que la mezcla se inactivara mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 × 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaCl sat. (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se absorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 % a 100 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar el producto.

(2) Se usó $Pd(PPh_3)_4$ al 5 % molar y Na_2CO_3 como catalizador y base, en lugar de $Pd(dppf)Cl_2$ y K_2CO_3.

(3) Desprotección: Después de la Etapa 2, en donde se usó el Producto intermedio 4, el producto se disolvió en diclorometano (2.5 ml) y TFA (41.8 µl, 0.54 mmol) y se agitó a 20 °C por 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se absorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 % a 80 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar el producto.

(4) A una solución en agitación del producto de la Etapa 1 (1 equiv.) en THF (5 ml) se añadió trimetil(trifluorometil)silano (0.72 g, 5.06 mmol) y TBAF (3 ml, 3.00 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. El residuo se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml × 2), se

secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 0-6 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar el producto.

(5) Se usó 10 % molar de SPhos Pd G3 como catalizador, en lugar de $Pd(dppf)Cl_2$.

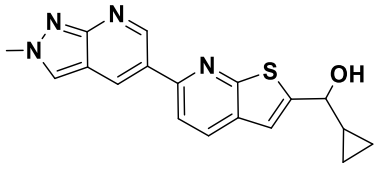
(6) Desprotección: Después de la Etapa 2, en donde se usó el Producto intermedio 4, el producto se disolvió en THF (5 ml) a 0 °C. Se añadió HCl conc. (2 ml) y la reacción se agitó durante 5 h a ta. La masa de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ ac. sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 5 %-95 % de ACN en (0.1 % de NH_3) H_2O usando un caudal de 15 ml/min, para proporcionar el producto.

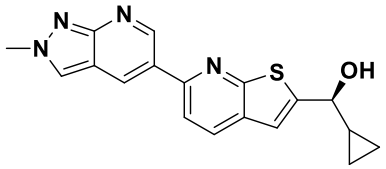
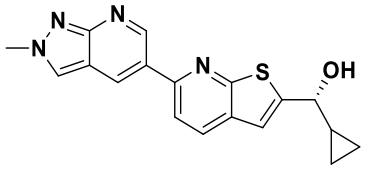
(7) La Etapa 1 se realizó en tolueno en lugar de THF.

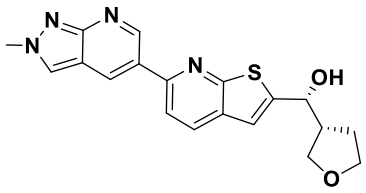
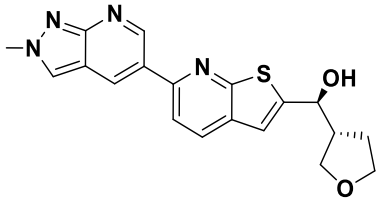
(8) La Etapa 1 se realizó en DCM en lugar de THF.

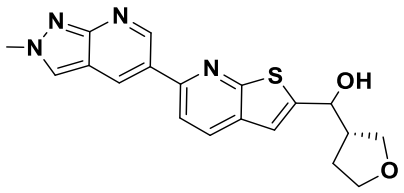
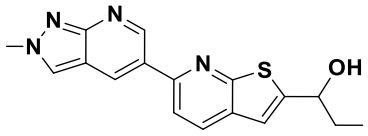
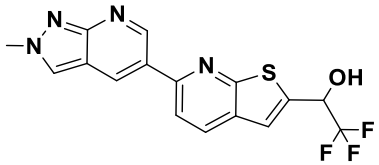
Los compuestos en la Tabla 1-1 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Grupo 1, usando materiales de partida apropiados (por ejemplo, aldehído/cetonas y ésteres borónicos). Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o se describen en la sección de Productos intermedios anterior.

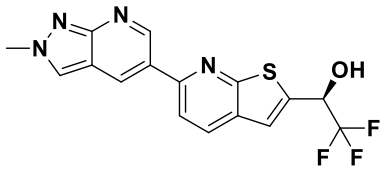
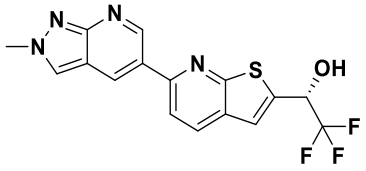
Tabla 1-1

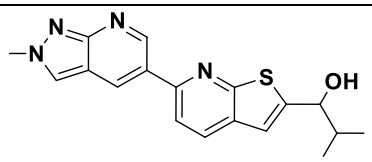
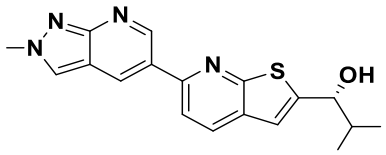
Ejemplo N.º	**Estructura química y nombre**	**LCMS: (ESI, ion +ve) *m/z*; RMN**	**Comentarios a la reacción**
B16	 Ciclopropil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[*3,4-b*]piridin-5-il)tieno[*2,3-b*]piridin-2-il)metanol	337.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.88 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.23 (s, 3H),	

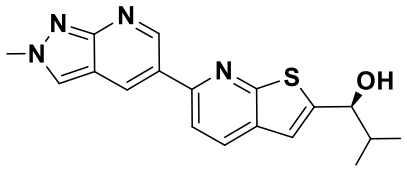
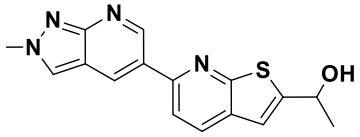
		1.35 - 1.15 (m, 1H), 0.58 - 0.55 (m, 2H), 0.50 -0.48 (m, 2H)	
B16S	 (*S*)-ciclopropil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	337.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.89 (s a, 1H), 4.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 1.30 - 1.14 (m, 1H), 0.62 - 0.43 (m, 4H)	**Pico 1/SFC:** Chiralpak IH-3, 50×4.6 mm 3 µm; Fase móvil: 5-50 % de EtOH (0.2 % de NH_3; 7 M en MeOH) en CO_2 usando un caudal de 3.4 ml/min.
B16R	 (*R*)-ciclopropil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	337.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.88 (s a, 1H), 4.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 1.29 - 1.16 (m, 1H), 0.60 - 0.53 (m, 2H), 0.52 - 0.44 (m, 2H)	**Pico 2/SFC:** Chiralpak IH-3, 50×4.6 mm 3 µm; Fase móvil: 5-50 % de EtOH (0.2 % de NH_3; 7 M en MeOH) en CO_2 usando un caudal de 3.4 ml/min.

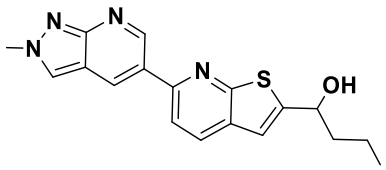
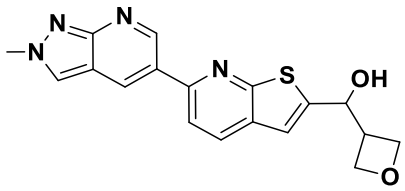
B19RR	 (*R*)-(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*R*)-tetrahidro-3-furanil)metanol	367.0; RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.1-5.0 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)	**Pico 1/SFC:** Chiralpak AY, 21 x 250 mm 5 µm; fase móvil de 50 % de MeOH con DEA con un caudal de 80 ml/min. **Pico 1/SFC:** Chiralpak AS, 21 x 250 mm 5 µm; fase móvil de 50 % de MeOH con DEA con un caudal de 80 ml/min.
B19SR	 (*S*)-(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*R*)-tetrahidro-3-furanil)metanol	367.0; RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.1-5.0 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)	**Pico 2/SFC:** Chiralpak AY, 21 x 250 mm 5 µm; fase móvil de 50 % de MeOH con DEA con un caudal de 80 ml/min.

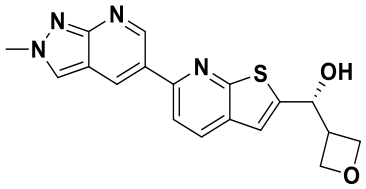
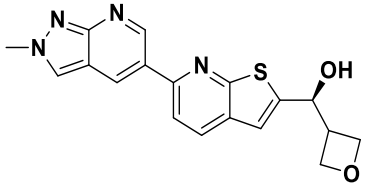
B19 (RS)S	 (6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((3*S*)-tetrahidro-3-furanil)metanol	367.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9.35 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.99 (dt, *J* = 5.4, 7.9 Hz, 1H), 3.9 - 3.7 (m, 2H), 3.7 - 3.6 (m, 1H), 2.9 - 2.7 (m, 1H), 2.2 - 2.0 (m, 2H), 1.3 - 1.2 (m, 1H).	**Pico 1/SFC:** Chiralpak AY, 21 x 250 mm 5 µm; fase móvil de 50 % de MeOH con DEA con un caudal de 80 ml/min. **Pico 2/SFC:** Chiralpak AS, 21 x 250 mm 5 µm; fase móvil de 50 % de MeOH con DEA con un caudal de 80 ml/min.
B22	 1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol	325.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 0.95 - 0.91 (m, 3H)	
B23		365.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.94	Se usó la condición alternativa (4) con DMF como

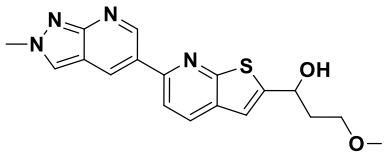
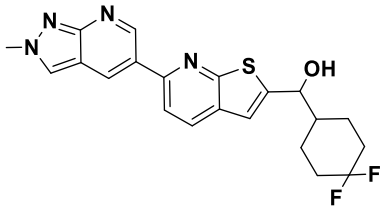
	2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	(d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.54 (d a, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 5.78 - 5.65 (m, 1 H), 4.24 (s, 3 H)	electrófilo en la Etapa 1
B23S	 (1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	365.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 - 9.37 (m, 1 H), 8.99 - 8.91 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d a, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.79 - 5.64 (m, 1H), 4.24 (s, 3H) RMN de ^{19}F (377 MHz, DMSO-d_6) δ -76.80 (s, 3F)	Se usó la condición alternativa (4) con DMF como electrófilo en la Etapa 1 **Pico 1/SFC:** Chiralpak IH-3, 100×4.6 mm 3 µm; Fase móvil: 50 % de IPA (0.2 % de NH_3 (7M en MeOH)) en CO_2 usando un caudal de 4.0 ml/min.
B23R	 (1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	365.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.8 Hz,	Se usó la condición alternativa (4) con DMF como electrófilo en la Etapa 1 **Pico 2/SFC:** Chiralpak IH-3, 100×4.6 mm 3 µm; Fase móvil:

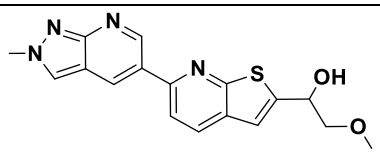
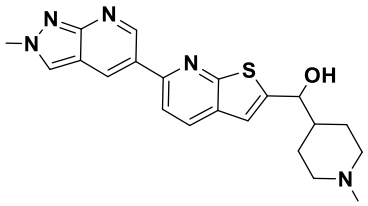
		1H), 5.79 - 5.62 (m, 1H), 4.24 (s, 3H) RMN de ^{19}F (377 MHz, DMSO-d_6) δ -76.80 (s, 3 F)	50 % de IPA (0.2 % de NH_3 (7M en MeOH)) en CO_2 usando un caudal de 4.0 ml/min.
B24	 2-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)propan-1-ol	339.0; RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ: 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)	
B24R	 (1*R*)-2-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol	339.2; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 5.87 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 4.65 (t, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 4.24 (s, 3 H), 2.00 - 1.91 (m,	**Pico 1/SFC:** Chiralcel OX, 21 x 150 mm 5 µm; Fase móvil: 60 % de CO_2: 40 % de MeOH (0.2 % de DEA, v/v) con un caudal de 150 ml/min

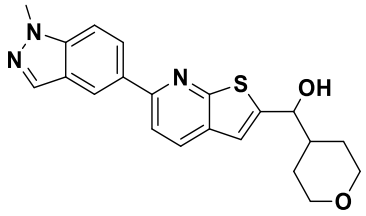
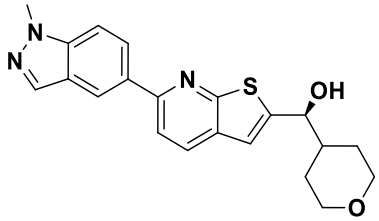
		1 H), 0.99 - 0.87 (m, 6 H)	
B24S	 (1*S*)-2-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol	339.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 5.87 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 4.65 (t, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 4.24 (s, 3 H), 2.00 - 1.91 (m, 1 H), 0.99 - 0.88 (m, 6 H)	**Pico 2/SFC:** Chiralcel OX, 21 x 150 mm 5 µm; Fase móvil: 60 % de CO_2: 40 % de MeOH (0.2 % de DEA, v/v) con un caudal de 150 ml/min
B25	 1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	311.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)	

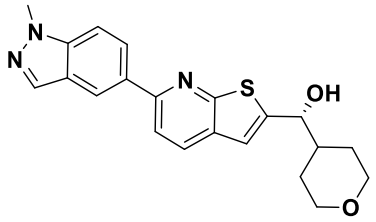
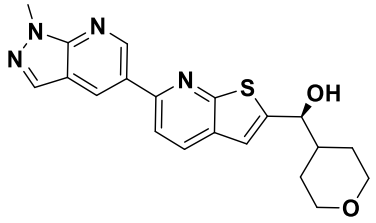
B27	 1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-butanol	339.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 1.77 - 1.73 (m, 2H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)	
B28	 (6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(oxetan-3-il)metanol	353.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 6.24 (d a, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.18 (dd a, *J* = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 4.67-4.55 (m, 3H), 4.50 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.39 - 3.31 (m, 1H)	

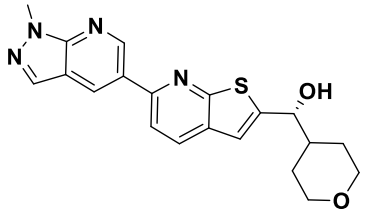
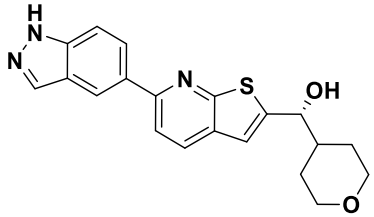
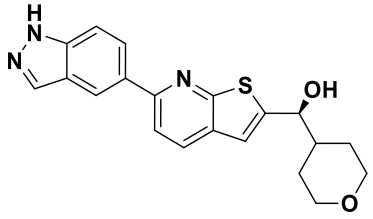
B28R	 (*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3-oxetanil)metanol	353.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 3H), 4.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.34 (d a, *J* = 7.6 Hz, 1 H)	**Pico 1/SFC:** Chiralpak IH-3, 50×4.6 mm 3 µm; Fase móvil: 50-55 % de EtOH (0.1 % de NH_3; 7M en MeOH) en CO_2 usando un caudal de 4.0 ml/min.
B28S	 (*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3-oxetanil)metanol	353.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 3H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.34 (d a, *J* = 7.6 Hz, 1H)	**Pico 2/SFC:** Chiralpak IH-3, 50×4.6 mm 3 µm; Fase móvil: 50-55 % de EtOH (0.1 % de NH_3; 7M en MeOH) en CO_2 usando un caudal de 4.0 ml/min.

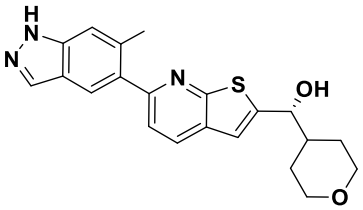
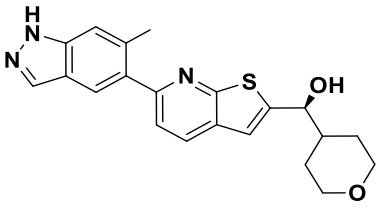
B29	 3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)propan-1-ol	355.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.04 - 4.95 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.52 (td, *J* = 6.7, 9.2 Hz, 1H), 3.40 (td, *J* = 6.0, 9.4 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 2H)	
B31	 (4,4-difluorociclohexil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	415.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.02 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.75 (t a, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.09 - 1.90 (m, 3H), 1.88 - 1.68 (m, 3H), 1.58 (d a, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.47 - 1.28 (m, 2H)	

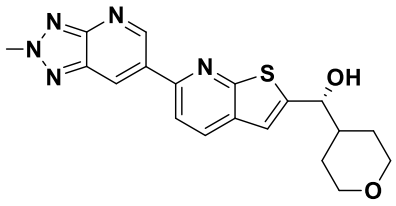
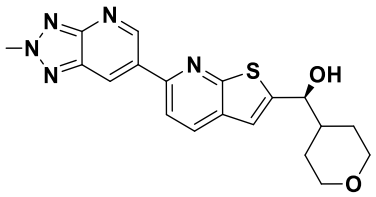
B32	 2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	341.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.33 (s, 3H)	
B33	 (1-metil-4-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	394.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.38 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.95 - 2.8 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.92 -1.80 (m, 1H), 1.73 - 1.55 (m, 3H)	

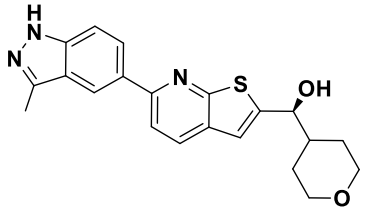
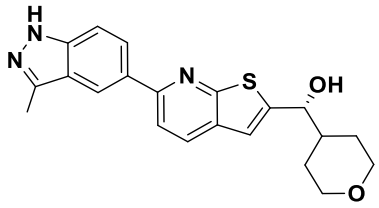
B34	 (6-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	380.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.64 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 - 3.77 (m, 2H), 3.35 - 3.18 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.44 - 1.23 (m, 3H)	
B34S	 (*S*)-(6-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	380.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.64 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 - 3.77 (m, 2H), 3.35 - 3.18 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.44 - 1.23 (m, 3H)	**Pico 1/SFC:** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm; Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de EtOH:ACN = 1:1 (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min

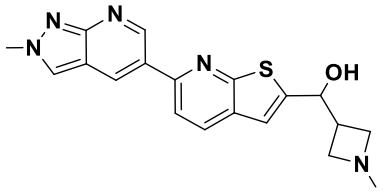
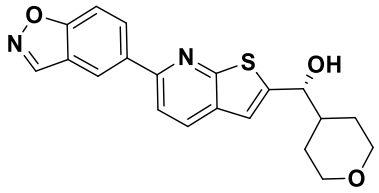
B34R	 (*R*)-(6-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	380.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.93 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.63 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 - 3.77 (m, 2H), 3.35 - 3.18 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.44 - 1.23 (m, 3H)	**Pico 2/SFC:** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm; Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de EtOH:ACN = 1:1 (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min
B35S	 (*S*)-(6-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	381.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.30 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.35 - 3.15 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 1H), 1.44 - 1.25 (m, 3H)	Se usó la condición alternativa (2) **Pico 1/SFC:** Columna: Chiralpak IH-3, 100×4.6 mm, D.I. 3 µm, Fase móvil: 60 % de CO_2: 40 % de EtOH (0.1 % de IPAm) usando un caudal de 4 ml/min

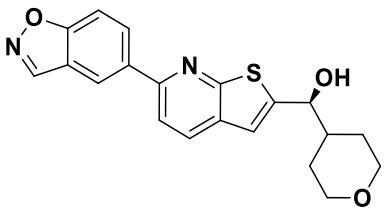
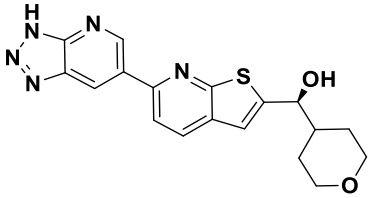
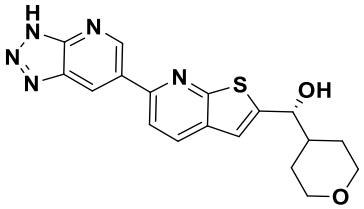
B35R	 (*R*)-(6-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	381.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.30 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.65 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 3H)	Se usó la condición alternativa (2) **Pico 2/SFC:** Columna: Chiralpak IH-3, 100×4.6 mm, D.I. 3 µm, Fase móvil: 60 % de CO_2: 40 % de EtOH (0.1 % de IPAm) usando un caudal de 4 ml/min
B37R	 (*R*)-(6-(1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	366.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.19 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 3H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.38 - 1.31 (m, 3H)	**Pico 1/SFC:** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min
B37S		366.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.18 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 1H), 8.20 -	**Pico 2/SFC:** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm Fase móvil: 50 %

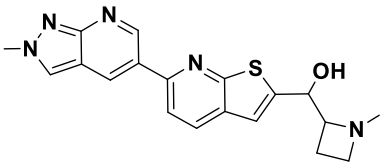
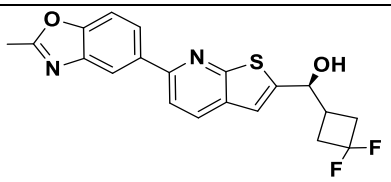
	(*S*)-(6-(1H-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	8.19 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.67 - 6.62 (m, 1H), 3.89 - 3.87 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.67 - 1.85 (m, 1H), 1.40 - 1.35 (m, 3H)	de CO_2: 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min
B38R	 (*R*)-(6-(6-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	380.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.01 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.77 (d a, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.44 - 1.28 (m, 3H)	**Pico 1/SFC** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm, Fase móvil: 0-95 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) en CO_2 usando un caudal de 3.4 ml/min
B38S		380.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.01 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),	**Pico 2/SFC** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm, Fase móvil: 0-95 % de EtOH (0.1 % de IPAm,

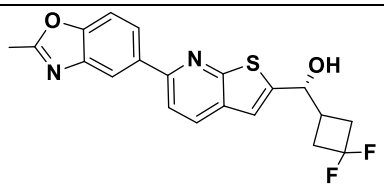
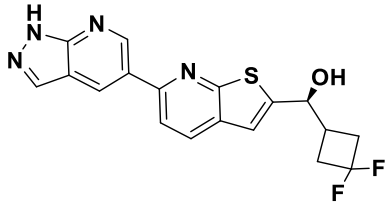
	(*S*)-(6-(6-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	7.45 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 3H)	v/v) en CO_2 usando un caudal de 3.4 ml/min
B39R	 (*R*)-(6-(2-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	382.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.69 - 4.67 (m, 1H), 4.59 (s, 3H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 1.9 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.73 (m, 1H), 1.45 - 1.27 (m, 3H)	**Pico 1/SFC:** Columna: Chiralpak IH-3, 100×4.6 mm, D.I. 3 µm, Fase móvil: 60 % de CO_2: 40 % de EtOH (0.1 % de IPAm) usando un caudal de 4 ml/min
B39S	 (*S*)-(6-(2-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	382.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.74 - 4.6	**Pico 2/SFC:** Columna: Chiralpak IH-3, 100×4.6 mm, D.I. 3 µm, Fase móvil: 60 % de CO_2: 40 % de EtOH (0.1 % de IPAm) usando un caudal de 4 ml/min

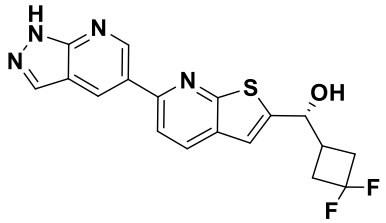
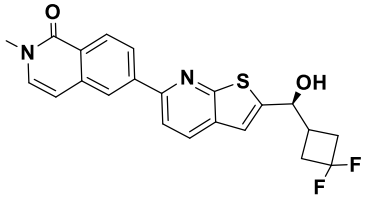
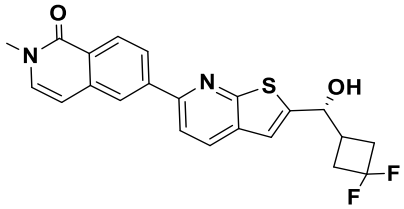
		(m, 1H), 4.59 (s, 3H), 3.9 - 3.72 (m, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.7 (m, 1H), 1.43 - 1.27 (m, 3H)	
B40S	 (*S*)-(6-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	380.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 2H) 8, 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 3H)	**Pico 1/SFC** Chiralpak IH-3, 100×4.6 mm D.I., 3 µm, Fase móvil: 60 % de CO_2: 40 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min
B40R	 (*R*)-(6-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	380.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.63 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m,	**Pico 2/SFC** Chiralpak IH-3, 100×4.6 mm D.I., 3 µm, Fase móvil: 60 % de CO_2: 40 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min

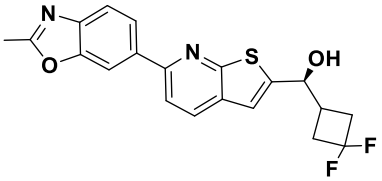
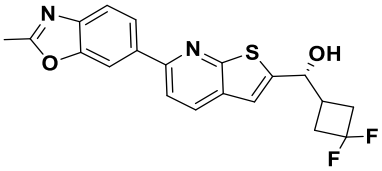
		2H), 2.57 (s, 3H), 1.78 - 1.75 (m, 2H), 1.38 - 1.31 (m, 3H)	
B42	 (1-metil-3-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	366.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.30 - 5.15 (m, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 7H), 3.18 - 3.16 (m, 1H), 2.80 (s, 3H)	
B43R	 (*R*)-(6-(1,2-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	367.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.37 - 1.30 (m, 3H)	**Pico 1/SFC** Chiralpak AD-3, 150×4.6 mm D.I., 3 µm, fase móvil: 50 % de CO2 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm) usando un caudal de 2.5 ml/min

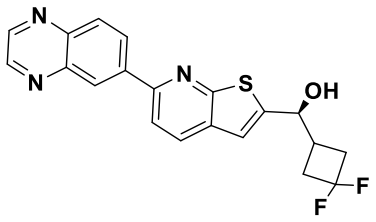
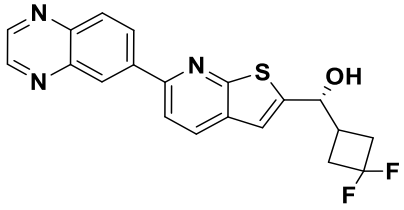
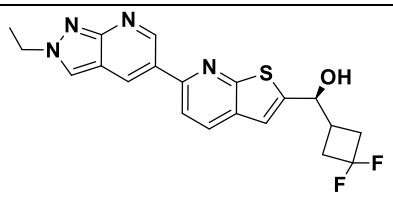
B43S	 (*S*)-(6-(1,2-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	367.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.24 - 3.21 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.38 - 1.31 (m, 3H)	**Pico 2/SFC** Chiralpak AD-3, 150×4.6 mm D.I., 3 µm, fase móvil: 50 % de CO2 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm) usando un caudal de 2.5 ml/min
B44S	 (*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-4-il(6-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	368.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.00 - 5.95 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.39 - 1.34 (m, 3H)	Se usó la condición alternativa (3) **Pico 1/SFC** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm, Fase móvil: 50 % de CO2, 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm) usando un caudal de 4 ml/min
B44R		368.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 8.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H),	Se usó la condición alternativa (3) **Pico 2/SFC** Chiralpak AD-3,

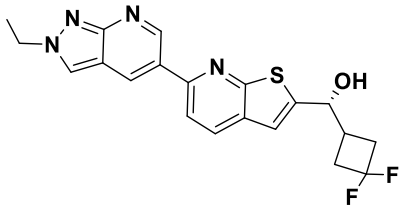
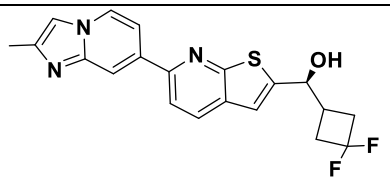
	(*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-4-il(6-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.08 - 5.87 (m, 1 H), 4.67 (d a, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 3.92 - 3.79 (m, 2 H), 3.26 (d a, *J* = 11.51 Hz, 2 H), 1.91 - 1.80 (m, 1 H), 1.76 (d a, *J* = 13.01 Hz, 1 H), 1.44 - 1.26 (m, 3 H)	50×4.6 mm D.I., 3 µm, Fase móvil: A: CO2 B: IPA (0.1 % de IPAm, v/v) Gradiente: A:B = 50:50 Caudal: 4 ml/min
B45	 1-metil-2-azetidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	366.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.85 - 4.82 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.26 - 3.10 (m, 2H), 2.67 - 2.65 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 2H)	
B46S		387.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),	**Pico 2/SFC** Chiralpak IH-3, 100×4.6 mm D.I., 3 µm Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de

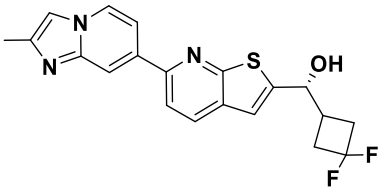
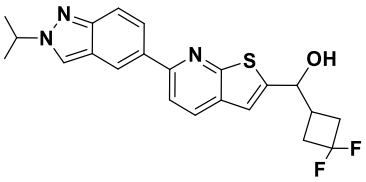
	(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.93 - 4.91 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 5H)	EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 3.4 ml/min
B46R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	387.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.16 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 5H)	**Pico 1/SFC** Chiralpak IH-3, 100×4.6 mm D.I., 3 µm Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 3.4 ml/min
B47S	 (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	373.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.80 (d a, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.27 (d a, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.93 (s a, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 5H)	**Pico 1/SFC** Chiralpak IG-3, 50×4.6 mm D.I., 3 um, Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de IPA (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min

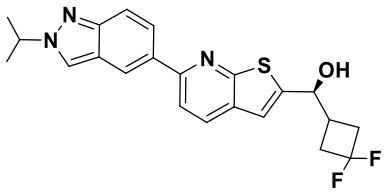
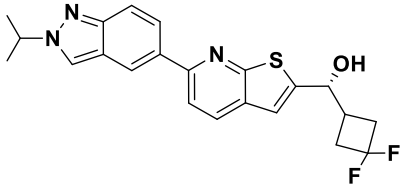
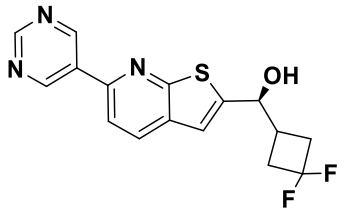
B47R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	373.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.80 (d a, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.27 (d a, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.93 (s a, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 5H)	**Pico 2/SFC** Chiralpak IG-3, 50×4.6 mm D.I., 3 um, Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de IPA (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min
B50S	 6-(2-((*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-1(2*H*)-isoquinolinona	413.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 3H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.94 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.60 - 2.56 (m, 5H)	**Pico 1/SFC** Chiralpak IH-3, 100×4.6 mm D.I., 3 um, Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min
B50R	 6-(2-((*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-1(2*H*)-isoquinolinona	413.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1 H), 8.36-8.22 (m, 3H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.25 Hz, 1H), 6.29	**Pico 2/SFC** Chiralpak IH-3, 100×4.6 mm D.I., 3 um, Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v)

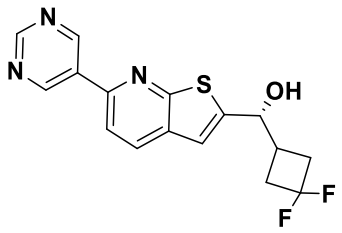
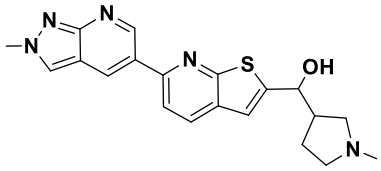
		(s a, 1H), 4.94 (d a, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.69-2.53 (m, 5H)	usando un caudal de 4 ml/min
B51S	 (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	387.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 1.6 Hz, 6.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 5H)	**Pico 1/SFC** Chiralpak IG-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm, Fase móvil: 50 % de CO_2, 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min
B51R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	387.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.93 (d a, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.64 - 2.51 (m, 5H)	**Pico 2/SFC** Chiralpak IG-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm, Fase móvil: 50 % de CO_2, 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min

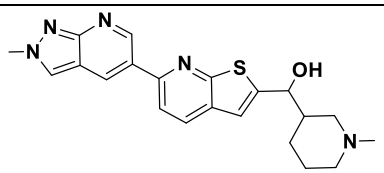
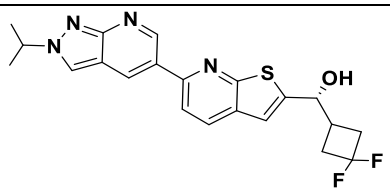
B52S	 (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(6-quinoxalinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	384.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H) 8.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.30 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.95 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 5H)	**Pico 1/SFC:** Chiralpak IH-3, 100×4.6 mm D.I., 3 µm Fase móvil: 50 % de CO_2, 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 3.4 ml/min
B52R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(6-quinoxalinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	384.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.70 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.95 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.69-2.54 (m, 5H)	**Pico 2/SFC:** Chiralpak IH-3, 100×4.6 mm D.I., 3 µm Fase móvil: 50 % de CO_2, 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 3.4 ml/min
B53S		401.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H),	Se usó la condición alternativa (1) **Pico 1/SFC:** Chiralpak AD-3,

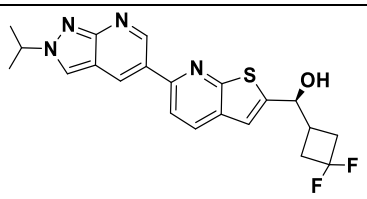
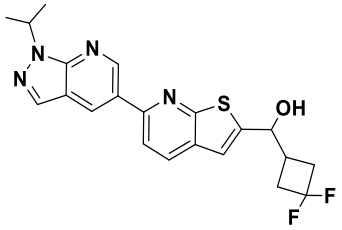
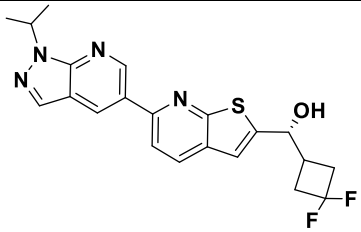
	(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	8.58 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.26 (s a, 1H), 4.93 (d a, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.52 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 5H), 1.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)	50×4.6 mm D.I. 3 µm, Fase móvil: 50 % de CO2 50 % de IPA (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 3.4 ml/min
B53R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	401.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.52 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 5H), 1.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)	Se usó la condición alternativa (1) **Pico 2/SFC:** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I. 3 µm, Fase móvil: 50 % de CO2 50 % de IPA (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 3.4 ml/min
B55S	 (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	386.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.27 (d, *J* =	Se usó la condición alternativa (2) **Pico 1/SFC** Chiralpak IG-3, 100×4.6 mm, 3 µm; Fase móvil: 50 % de CO_2, 50 % de

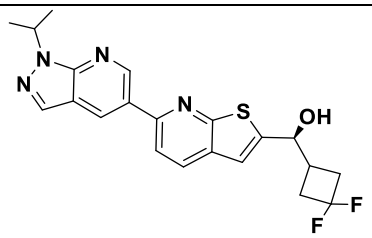
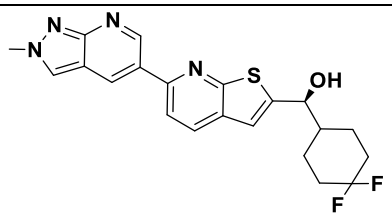
		5.1 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 5H), 2.37 (s, 3H)	EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 3 ml/min
B55R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	386.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.27-8.21 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.27 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 5H), 2.37 (s, 3H)	Se usó la condición alternativa (2) **Pico 2/SFC** Chiralpak IG-3, 100×4.6 mm, 3 µm; Fase móvil: 50 % de CO_2, 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 3 ml/min
B56	 (3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	414.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 1.7, 9.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.22 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 5H), 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)	

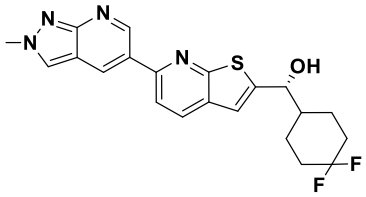
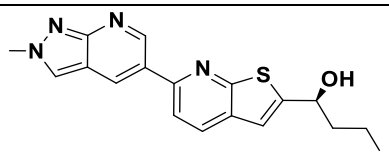
B56S	 (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	414.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 1.7, 9.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.91 - 4.84 (m, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 5H), 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)	**Pico 1/SFC:** Chiralpak IH-3 (50×4.6 mm, 3 µm); Fase móvil: 0-50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) en CO_2 usando un caudal de 3 ml/min
B56R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	414.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 - 8.50 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 1.6, 9.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.99 - 4.75 (m, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 5H), 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)	**Pico 2/SFC:** Chiralpak IH-3 (50×4.6 mm, 3 µm); Fase móvil: 0-50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) en CO_2 usando un caudal de 3 ml/min
B57S		334.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),	**Pico 1/SFC** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm, Fase móvil: 50 %

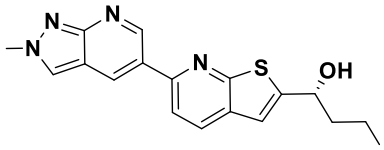
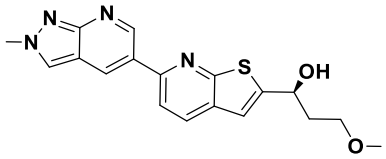
	(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 5H)	de CO_2: 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min
B57R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	334.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 2H), 9.25 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.51 (m, 5H)	**Pico 2/SFC** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm, Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min
B62	 (6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(1-metil-3-pirrolidinil)metanol	380.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.60 - 2.40 (m, 4H), 2.22 (d, *J* = 17.6 Hz, 3H), 2.00 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H)	

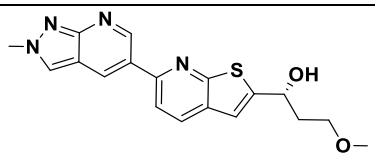
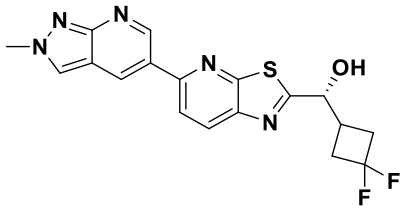
B63	 1-metil-3-piperidinil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	394.3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.10 - 5.85 (m, 1H), 4.75 - 4.69 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 29.6 Hz, 3H), 1.85 (s, 4H), 1.75 - 1.55 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H)	
B64R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	415.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.05 - 4.80 (m, 2H), 2.65 - 2.51 (m, 5H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)	**Pico 1/SFC:** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 2.5 ml/min

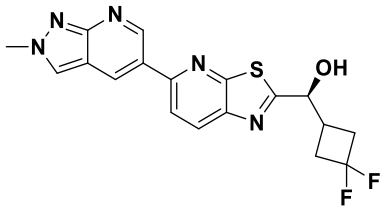
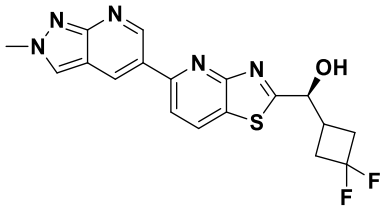
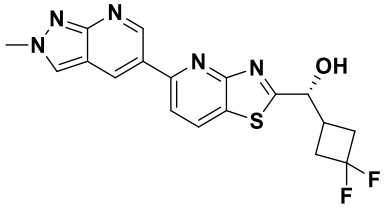
B64S	 (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-(2-propanil)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	415.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.05 - 4.75 (m, 2H), 2.65 - 2.51 (m, 5H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)	**Pico 2/SFC:** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 2.5 ml/min
B65	 (3,3-difluorociclobutil)(6-(1-(2-propanil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	415.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.23 - 5.22 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 5H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)	
B65R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(1-(2-propanil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	415.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H),	**Pico 1/SFC:** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v)

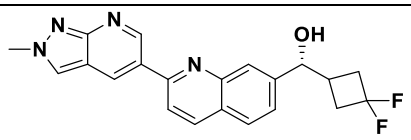
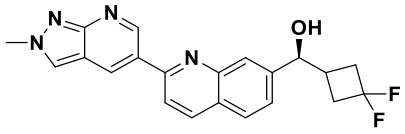
		6.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.30 - 5.20 (m, 1H), 4.93 (s a, 1H), 2.75 - 2.51 (m, 5H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)	usando un caudal de 2.5 ml/min
B65S	 (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(1-(2-propanil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	415.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.35 - 5.15 (m, 1H), 4.93 (s a, 1H), 2.75 - 2.51 (m, 5H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)	**Pico 2/SFC:** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 2.5 ml/min
B31S	 (*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	415.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) 8.55 (s, 1H) 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H) 7.29 (s, 1H) 6.03 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H) 4.79 - 4.73 (m, 1H) 4.24 (s, 3H) 2.08 - 1.89 (m, 3H) 1.86 - 1.70 (m, 3H) 1.59 (d a, *J* = 12.9	**Pico 2/SFC:** Chiralcel OX, 150×21 mm D.I., 5 µm, columna Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de MeOH (0.2 % de dietilamina, v/v) usando un caudal de 130 ml/min

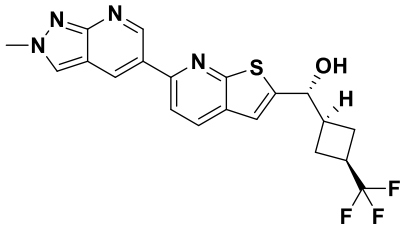
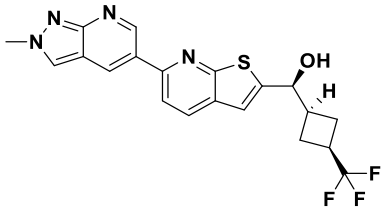
		Hz, 1H) 1.45 - 1.32 (m, 2H) ; RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) δ -99.87 (d, *J* = 233.1 Hz, 1F), -89.57 (d, *J* = 229.4 Hz, 1F)	
B31R	 (*R*)-(4,4-difluorociclohexil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	415.0; 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) 8.55 (s, 1H) 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H) 7.29 (s, 1H) 6.03 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H) 4.79 - 4.73 (m, 1H) 4.24 (s, 3H) 2.08 - 1.92 (m, 3H) 1.87 - 1.70 (m, 3H) 1.59 (d a, *J* = 13.1 Hz, 1H) 1.44 - 1.32 (m, 2H) ; RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) δ -99.87 (d, *J* = 233.1 Hz, 1F), -89.57 (d, *J* = 229.4 Hz, 1F).	**Pico 1/SFC:** Chiralcel OX, 150×21 mm D.I., 5 µm, columna Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de MeOH (0.2 % de dietilamina, v/v) usando un caudal de 130 ml/min
B27S	 (1*S*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-butanol	339.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) 8.54 (s, 1H) 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H)	**Pico 1/SFC:** Chiralpak AS, 250×20 mm D.I., 5 µm, columna Fase móvil: 70 % de CO_2: 30 % de MeOH (0.2 % de

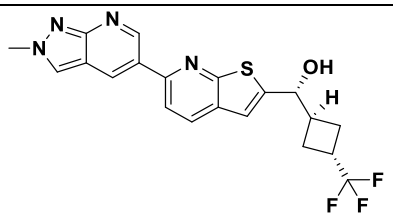
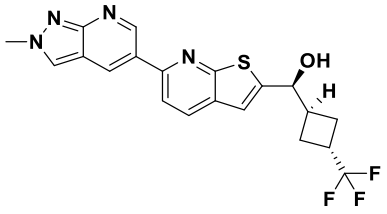
		8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) 7.27 (s, 1H) 5.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H) 4.93 - 4.86 (m, 1H) 4.24 (s, 3H) 1.82 - 1.69 (m, 2H) 1.49 - 1.31 (m, 2H) 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)	dietilamina, v/v) usando un caudal de 80 ml/min
B27R	 (1*R*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-butanol	339.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) 8.54 (s, 1H) 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H) 7.28 (s, 1H) 5.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H) 4.94 - 4.86 (m, 1H) 4.24 (s, 3H) 1.82 - 1.69 (m, 2H) 1.49 - 1.31 (m, 2H) 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)	**Pico 2/SFC:** Chiralpak AS, 250×20 mm D.I., 5 µm, columna Fase móvil: 70 % de CO_2: 30 % de MeOH (0.2 % de dietilamina, v/v) usando un caudal de 80 ml/min
B29S	 (1*S*)-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol	355.3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.6 Hz,	**Pico 1/SFC:** Chiralpak AD-3 (50×4.6 mm, 3 µm); Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de MeOH; (0.1 % de IPAm, v/v) usando un

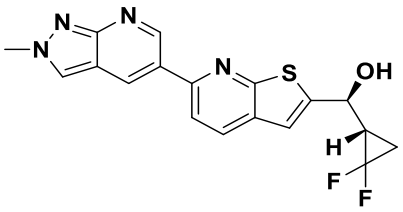
		1H), 7.27 (s, 1H), 5.94 (s a, 1H), 4.99 (s a, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.53 - 3.51 (m, 1H), 3.41 - 3.39 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H)	caudal de 3 ml/min
B29R	 (1*R*)-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol	355.3; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.94 (s a, 1H), 4.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.53 - 3.51 (m, 1H), 3.41 - 3.39 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H)	**Pico 2/SFC:** Chiralpak AD-3 (50×4.6 mm, 3 µm); Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de MeOH; (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 3 ml/min
B72R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)metanol	388.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.25	**Pico 1/SFC:** Chiralpak AS-H 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: MeOH al 30 % en CO_2 con un caudal de 130 ml/min

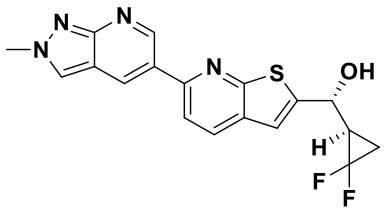
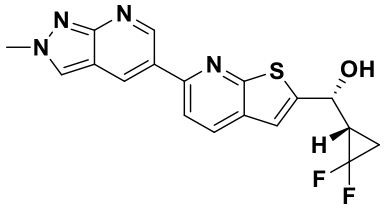
		(s, 3H), 2.79 - 2.61 (m, 5H)	
B72S	 (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)metanol	388.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.69 (ddd, *J* = 15.5, 11.9, 6.9 Hz, 5H)	**Pico 2/SFC:** Chiralpak AS-H 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: MeOH al 30 % en CO_2 con un caudal de 130 ml/min
B74S	 (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanol	388.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.84 - 2.59 (m, 5H)	**Pico 1/SFC:** Chiralcel OJ-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; Fase Móvil: 40 % de MeOH (0.2 % de NH_4OH) en CO_2 con un caudal de 4.0 ml/min
B74R		388.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.4 Hz,	**Pico 2/SFC:** Chiralcel OJ-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; Fase Móvil: 40 % de MeOH (0.2 % de

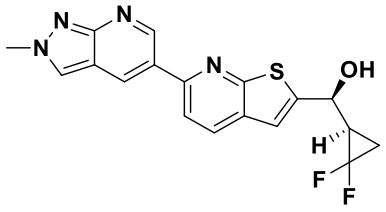
	(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanol	1H), 8.57 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.89 - 2.60 (m, 5H)	NH_4OH) en CO_2 con un caudal de 4.0 ml/min
D1R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)metanol	381.1; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.68 - 2.43 (m, 5H)	**Pico 1/SFC:** Amilosa-SA 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: 50 % de 1:1 (MeOH: 0.2 % de NH_4OH en ACN) en CO_2 con un caudal de 160 ml/min
D1S	 (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)metanol	381.1; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (s,	**Pico 2/SFC:** Amilosa-SA 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: 50 % de 1:1 (MeOH: 0.2 % de NH_4OH en ACN) en CO_2 con un caudal de 160 ml/min

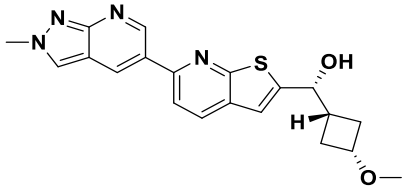
		1H), 4.81 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.61 - 2.44 (m, 5H)	
B84RC	 (*R*)-(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((*cis*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol	419.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.05 (h, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 4H)	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, se realizó SFC; **Pico 3/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 30 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min
B84SC	 (*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((*cis*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol	419.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.71 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.39 - 2.15 (m,	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, se realizó SFC; **Pico 2/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 30 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min

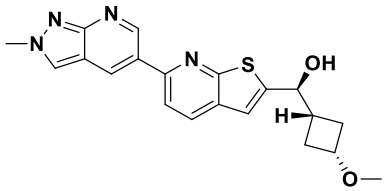
		1H), 2.15 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 2H).	
B84RT	 (*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol	419.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.11 (dq, *J* = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 2.72 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 13.2, 8.7, 5.8 Hz, 2H)	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, se realizó SFC; **Pico 4/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 30 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min
B84ST	 (*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol	419.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 6.6, 4.9 Hz, 1H),	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, se realizó SFC; **Pico 1/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 30 % de (1:1) de MeOH:ACN en

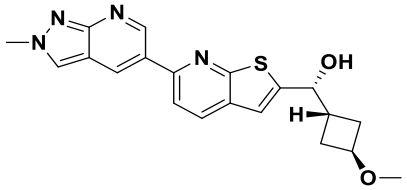
		4.24 (s, 3H), 3.05 (h, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 16.4, 8.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 4H)	CO_2 con un caudal de 150 ml/min
B85SS	 (*S*)-((1*S*)-2,2-difluorociclopropil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	373.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.26 - 2.11 (m, 1H), 1.81 (dtd, *J* = 11.6, 7.7, 3.6 Hz, 1H), 1.65 (dtd, *J* = 11.9, 7.6, 3.7 Hz, 1H)	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante cromatografía para proporcionar un 1er isómero de elución y un 2° isómero de elución; el 2° isómero de elución se purificó mediante SFC; **Pico 1/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 40 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min

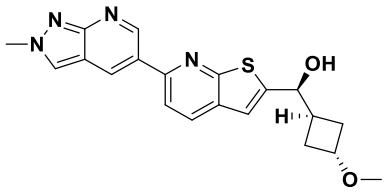
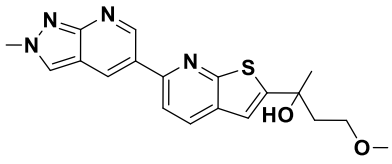
B85RR	 (*R*)-((1*R*)-2,2-difluorociclopropil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	373.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.19 (dddd, *J* = 14.2, 11.4, 9.1, 7.6 Hz, 1H), 1.81 (dtd, *J* = 11.5, 7.6, 3.7 Hz, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 1H)	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante cromatografía para proporcionar un 1er isómero de elución y un 2° isómero de elución; el 2° isómero de elución se purificó mediante SFC; **Pico 2/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 40 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min
B85RS		373.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz,	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante cromatografía

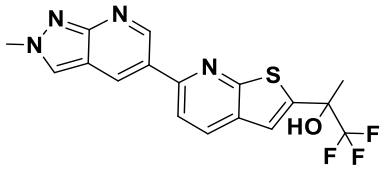
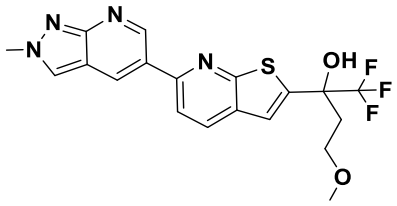
	(*R*)-((1*S*)-2,2-difluorociclopropil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	1H), 7.40 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.23 - 2.05 (m, 1H), 1.72 (ddt, *J* = 11.9, 8.7, 4.5 Hz, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 1H)	para proporcionar un 1er isómero de elución y un 2º isómero de elución; el 1er isómero de elución se purificó mediante SFC; **Pico 1/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 30 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min
B85SR	 (*S*)-((*1R*)-2,2-difluorociclopropil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	373.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.18 (qd, *J* = 12.2, 8.3 Hz, 1H), 1.71 (tdd, *J* = 12.1, 7.7, 4.4	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante cromatografía para proporcionar un 1er isómero de elución y un 2º isómero de elución; el 1er isómero de elución se

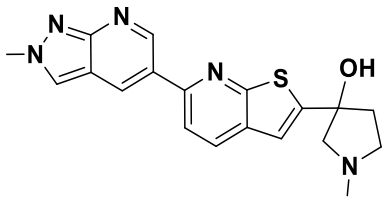
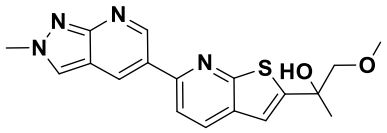
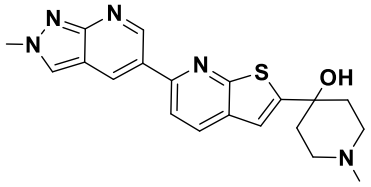
		Hz, 1H), 1.60 (ddd, *J* = 13.0, 7.7, 4.0 Hz, 1H)	purificó mediante SFC; **Pico 2/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 30 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min
B88RC	 (*R*)-((*cis*)-3-metoxiciclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	381.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.70 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.30 - 2.10 (m, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 2H)	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 2/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 35 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min La muestra se purificó mediante SFC **Pico 2/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm;

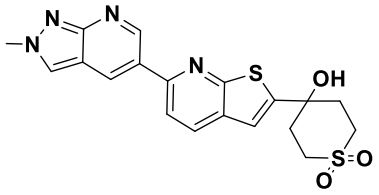
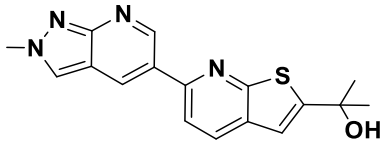
			Fase móvil: 35 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 5 ml/min
B88SC	 (*S*)-((*cis*)-3-metoxiciclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	381.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.70 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.30 - 2.10 (m, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 2H)	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 2/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 35 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min La muestra se purificó mediante SFC **Pico 1/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 35 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un

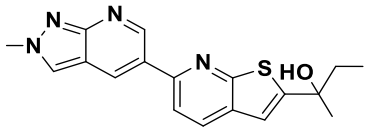
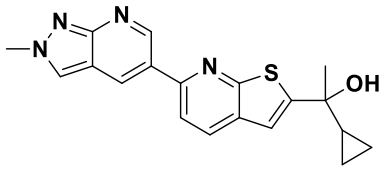
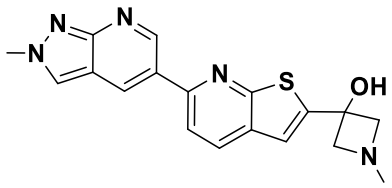
			caudal de 5 ml/min
B88RT	 (*R*)-((*trans*)-3-metoxiciclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	381.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.95 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 2H)	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 1/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 35 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min La muestra se purificó mediante SFC **Pico 2/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 35 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 5 ml/min

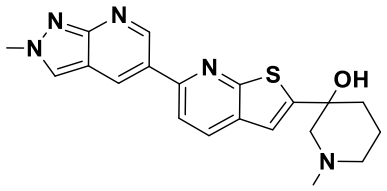
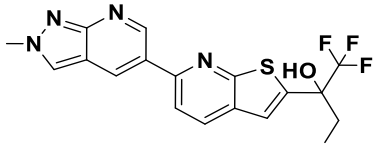
B88ST	 (*S*)-((*trans*)-3-metoxiciclobutil)(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	381.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.95 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 2H)	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 1/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 35 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min La muestra se purificó mediante SFC **Pico 1/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 35 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 5 ml/min
C1		369.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H),	

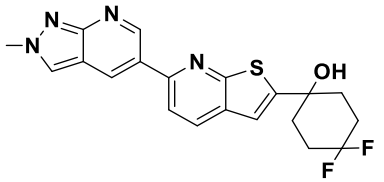
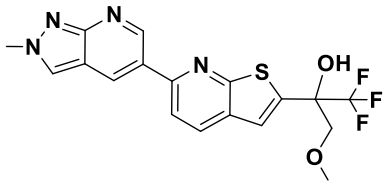
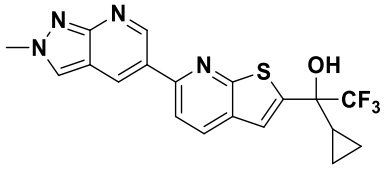
	4-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol	8.53 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.60 (s, 3H)	
C2	 1,1,1-trifluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol	379.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 1.83(s, 3H)	
C3	 1,1,1-trifluoro-4-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol	423.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.16 (s,	

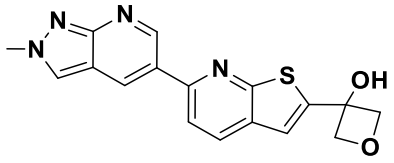
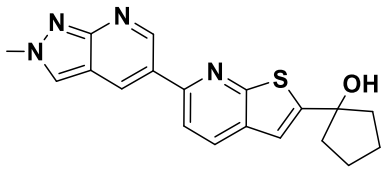
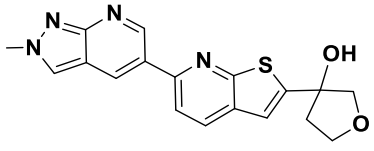
		3H), 2.48 - 2.32 (m, 2H)	
C4	 1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-pirrolidinol	366.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 1H)	
C6	 1-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol	355.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.57 (s, 3H)	
C7		380.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54	

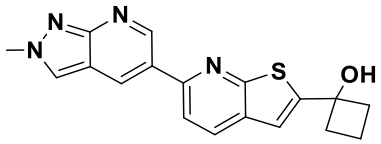
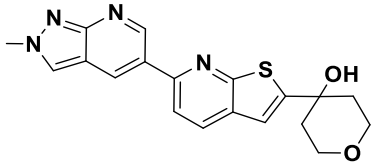
	1-metil-4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-4-piperidinol	(s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.91 - 5.71 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 2H)	
C8	 1,1-dióxido de 4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il) tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ol	415.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.17 -3.15 (m, 2H), 2.5 - 2.45 (m, 2H), 2.35 - 2.33 (m, 2H)	
C9	 2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol	325.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H),	

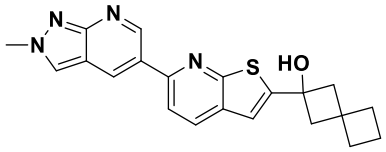
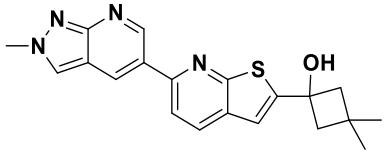
		5.76 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)	
C10	 2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol	339.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.84 - 1.82 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)	
C11	 1-ciclopropil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	351.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 0.62 - 0.32 (m, 4H)	
C12		352.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),	

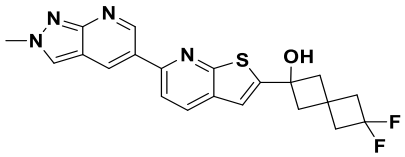
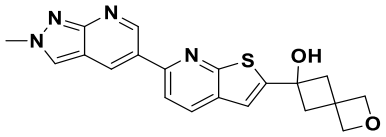
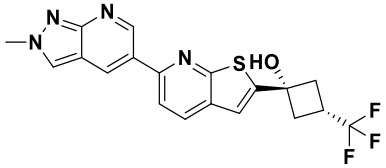
		1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-azetidinol	8.54 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)	
	C13	 1-metil-3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-piperidinol	380.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.66 (s a, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.72 - 1.51 (m, 1H)	
	C14	 1,1,1-trifluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-butanol	393.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d a, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.96 - 8.88 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 - 8.14 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.22 - 2.11 (m,	

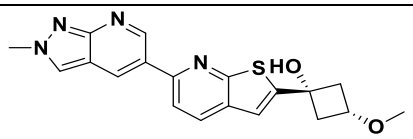
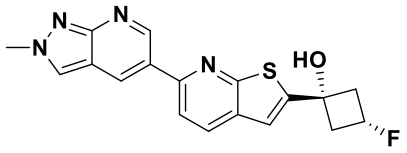
		2H), 0.88 - 0.83 (m, 3H)	
C15	 4,4-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclohexanol	401.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 6H)	
C16	 1,1,1-trifluoro-3-metoxi-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol	409.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s,1H), 7.55 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.36 (s, 3H)	
C17	 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	405.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz,	

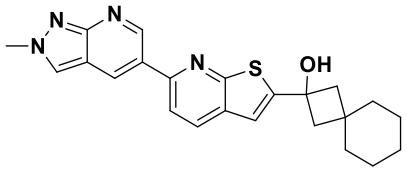
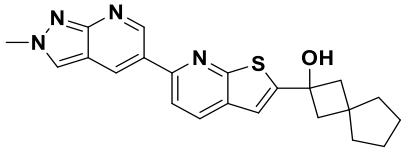
		1H), 7.61 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 1.66 - 1.63 (m, 1H), 0.74 - 0.61 (m, 1H), 0.57 - 0.54 (m, 3H)	
C18	 3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-oxetanol	339.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.85 - 4.8 (m, 4H), 4.24 (s, 3H)	
C19	 1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclopentanol	351.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 4H), 1.95 - 1.72 (m, 4H)	
C20		353.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.91	

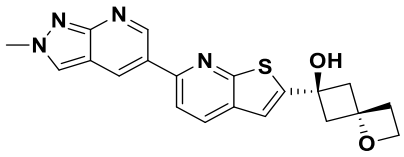
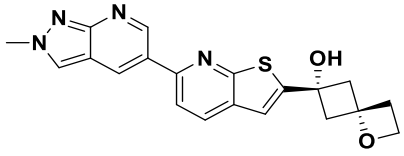
	3-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-3-furanol	(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.05 - 4.02 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 2H)	
C21	 1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	337.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.49 - 2.35 (m, 4H), 1.94 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.77 (m, 1H)	
C22	 4-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol	367.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 - 9.38 (m, , 1H), 8.90 - 8.95 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.78 - 3.76 (m,	

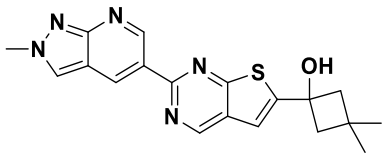
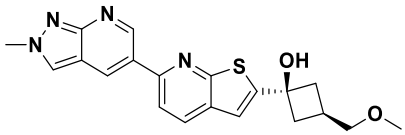
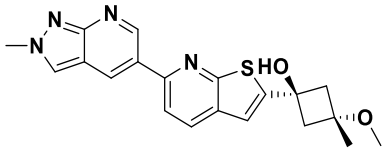
		4H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.82 (d a, *J* = 12.0 Hz, 2H)	
C25	 2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[3.3]heptan-2-ol	377.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.64 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.45 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H)	
C26	 3,3-dimetil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	365.1; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)	

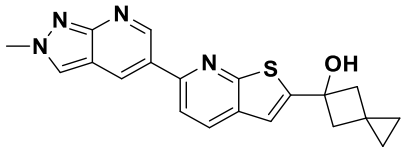
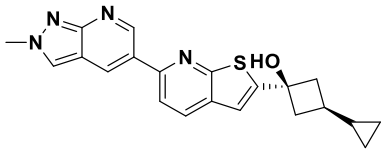
C27	 6,6-difluoro-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[3.3]heptan-2-ol	413.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.80 - 2.62 (m, 6H), 2.59 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H)	
C28	 6-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-oxaespiro[3.3]heptan-6-ol	379.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 17.1 Hz, 4H), 4.24 (s, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H)	
C29C	 *cis*-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	405.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz,	

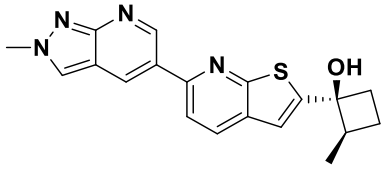
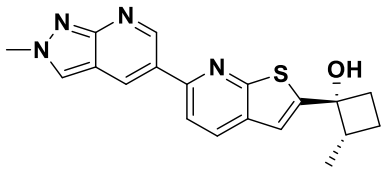
		1H), 7.56 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.09 (h, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 2H), 2.59 - 2.55 (m, 2H)	
C31C	 *cis*-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	367.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.81 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.87 (ddd, *J* = 9.7, 6.9, 3.0 Hz, 2H), 2.41 - 2.34 (m, 2H)	
C40C	 cis-3-fluoro-1-(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	355.0; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.28 - 4.83 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.14 - 2.96	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)

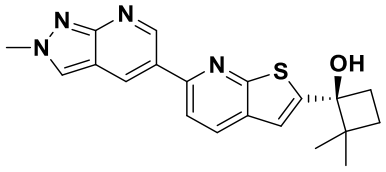
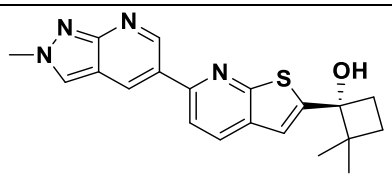
		(m, 2H), 2.81 - 2.60 (m, 2H)	
C52	 2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[3.5]nonan-2-ol	405.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.36 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.55 - 1.27 (m, 8H)	
C53	 2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[3.4]octan-2-ol	391.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 - 9.32 (m, 1H), 8.91 (dd, *J* = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.35 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.70 - 1.46 (m, 6H)	Se usó la condición alternativa (5)

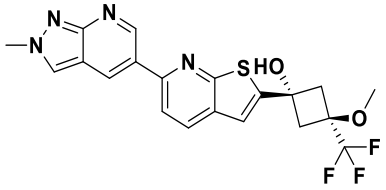
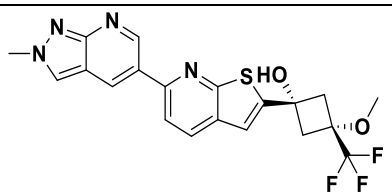
C56T	 *trans*-6-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-oxaespiro[3.3]heptan-6-ol	379.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d6) δ 9.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 2.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 4H).	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Se llevó a cabo SFC después de la Etapa 1; **Pico 1/SFC:** Chiralpak AD-H 150 x 50 mm, 5µm; Fase móvil: 50 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min
C56C	 *cis*-6-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-oxaespiro[3.3]heptan-6-ol	379.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d6) δ 9.38 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.41 (td, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.69 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H).	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Se llevó a cabo SFC después de la Etapa 1; **Pico 2/SFC:** Chiralpak AD-H 150 x 50 mm, 5µm; Fase móvil: 50 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min

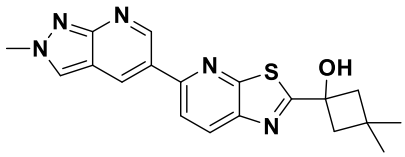
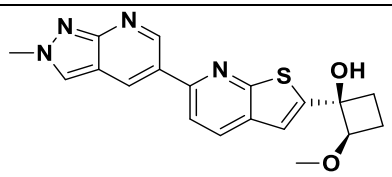
C57	 3,3-dimetil-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol	366.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)	Se usó la condición alternativa (5)
C58C	 *cis*-3-(metoximetil)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	381.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.43 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.58 (td, *J* = 7.6, 3.9 Hz, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.20 (td, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 2H)	Se usó la condición alternativa (5); Se llevó a cabo SFC después de la Etapa 1; **Pico 2/SFC:** Chiralpak AD-H 150 x 50 mm, 5µm; Fase móvil: 50 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min
C59T		381.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7);

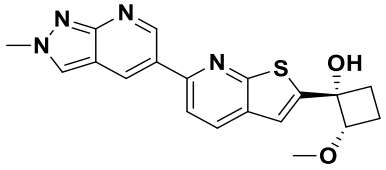
	trans-3-metoxi-3-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.62 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.35 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.50 (s, 3H)	Primer isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 15-30 % de EtOAc en hexanos)
C61	 5-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol	363.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 0.71 - 0.40 (m, 4H)	Se usó la condición alternativa (5)
C62C	 *cis*-3-ciclopropil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	377.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.24	Se usó la condición alternativa (5); **Pico 2/SFC:** Chiralpak AS-H(250x30) mm, 5 µm; Fase móvil: 30 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un

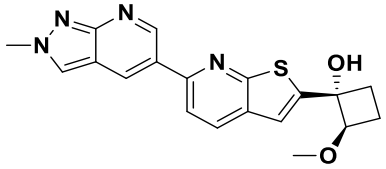
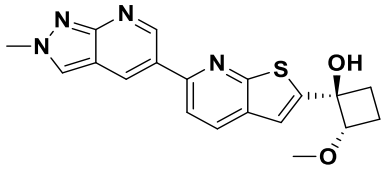
		(s, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.11 (td, *J* = 9.5, 2.8 Hz, 2H), 1.80 (p, *J* = 8.4 Hz, 1H), 0.99 - 0.82 (m, 1H), 0.40 (dt, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 2H), 0.14 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H)	caudal de 150 ml/min
C64SR	 (1*S*,2*R*)-2-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	351.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 11.7, 8.0, 4.6 Hz, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 1H), 1.67 (ddt, *J* = 9.3, 7.4, 5.1 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)	Se usó la condición alternativa (5); SFC se realizó después de la Etapa 1; **Pico 1/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5µm; Fase móvil: 40 % de (1:1) de IPA:ACN en CO_2 con un caudal de 180 ml/min
C64RS	 (1*R*,2*S*)-2-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	351.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),	Se usó la condición alternativa (5); SFC se realizó después de la Etapa 1; **Pico 2/SFC:**

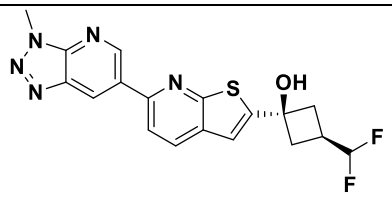
		8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.68 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 11.8, 9.3, 5.0 Hz, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.67 (ddt, *J* = 10.7, 9.2, 7.4 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)	Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5µm; Fase móvil: 40 % de (1:1) de IPA:ACN en CO_2 con un caudal de 180 ml/min
C65S	 (1*S*)-2,2-dimetil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	365.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H),6.86 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.20 (ddd, *J* = 12.1, 9.6, 6.7 Hz, 1H), 1.80 (td, *J* = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 1.61 (ddd, *J* = 10.8, 8.9, 6.7 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)	Se usó la condición alternativa (5); SFC se realizó después de la Etapa 1; **Pico 1/SFC:** Chiralpak AD-H 250 x 4.6 mm, 5µm; Fase móvil: 50 % de 1:1 (MeOH: 0.2 % de NH_4OH en ACN) en CO_2 con un caudal de 5 ml/min
C65R		365.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.87	Se usó la condición alternativa (5); SFC se realizó

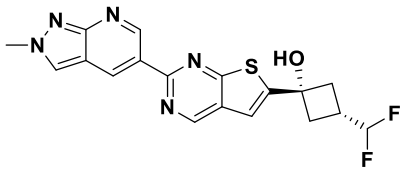
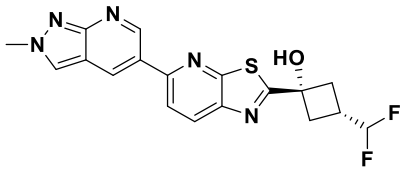
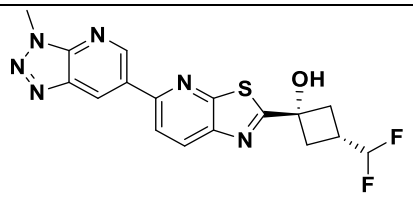
	(1*R*)-2,2-dimetil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H),6.86 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.20 (ddd, *J* = 12.1, 9.6, 6.7 Hz, 1H), 1.80 (td, *J* = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 1.61 (ddd, *J* = 10.8, 8.9, 6.7 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)	después de la Etapa 1; **Pico 2/SFC:** Chiralpak AD-H 250 x 4.6 mm, 5µm; Fase móvil: 50 % de 1:1 (MeOH: 0.2 % de NH_4OH en ACN) en CO_2 con un caudal de 5 ml/min
C66T	 *trans*-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	435.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.36 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.91 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Primer isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 5-20 % de EtOAc en hexanos)
C66C		435.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.93	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7);

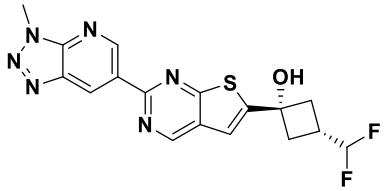
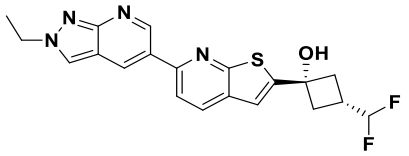
	cis-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.76 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H)	Segundo isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 5-20 % de EtOAc en hexanos)
C68	 3,3-dimetil-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	366.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)	Se usó la condición alternativa (5)
C70SR	 (1*S*,2*R*)-2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	367.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H),	Se usó la condición alternativa (5); Primer isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante

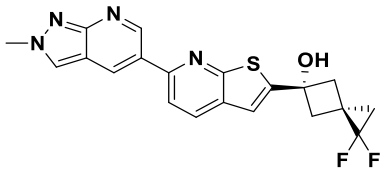
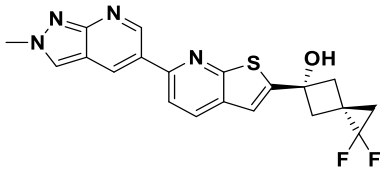
		6.12 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.23 - 2.00 (m, 4H)	cromatografía en gel de sílice (eluyente de 15 % de EtOAc en éter de petróleo); el pico se purificó entonces mediante SFC; **Pico 1/SFC:** Chiralpak IC 150 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 40 % de MeOH en CO_2 usando un caudal de 120 ml/min
C70RS	 (1*R*,2*S*)-2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	367.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.21 - 2.01 (m, 4H)	Se usó la condición alternativa (5); Primer isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 15 % de EtOAc en éter de petróleo); El pico se purificó luego por SFC; **Pico 2/SFC:**

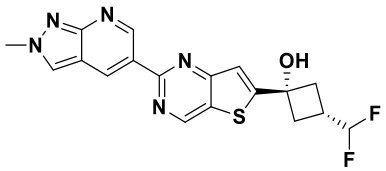
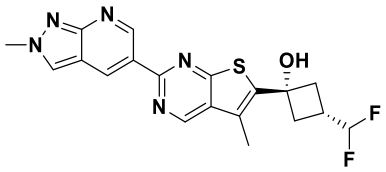
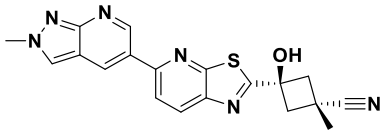
			Chiralpak IC 150 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 40 % de MeOH en CO_2 usando un caudal de 120 ml/min
C70RR	 (1*R*,2*R*)-2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	367.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.02 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.37 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.17 (q, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 11.5, 9.4 Hz, 1H), 1.71 (q, *J* = 10.3 Hz, 1H)	Se usó la condición alternativa (5); Segundo isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 15 % de EtOAc en éter de petróleo); El pico se purificó luego por SFC; **Pico 2/SFC:** Chiralpak IC 150 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 40 % de MeOH en CO_2 usando un caudal de 120 ml/min
C70SS		367.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H),	Se usó la condición alternativa (5); Segundo isómero de elución

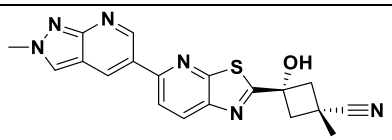
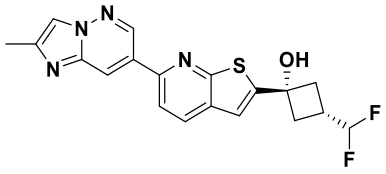
	(1*S*,2*S*)-2-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	8.55 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.02 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.37 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.70 (p, *J* = 10.4 Hz, 1H)	después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 15 % de EtOAc en éter de petróleo); El pico se purificó luego por SFC; **Pico 1/SFC:** Chiralpak IC 150 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 40 % de MeOH en CO_2 usando un caudal de 120 ml/min
C76C	 *cis*-3-(difluorometil)-1-(6-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	388.0; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.55 (s a, 1H), 6.18 (td, *J* = 57.4, 3.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 3H), 2.48 -2.41 (m, 2H)	

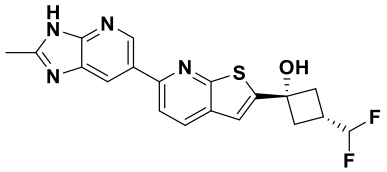
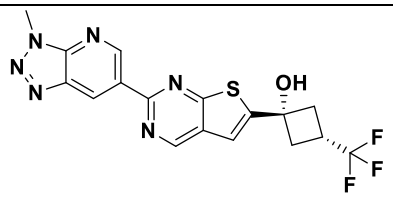
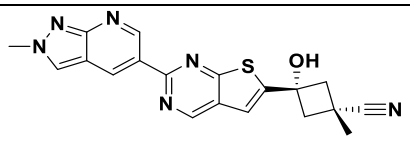
C80C	 *cis*-3-(difluorometil)-1-(2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclobutanol	388.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.18 (td, *J* = 57.1, 3.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.68 - 2.58 (m, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C81C	 *cis*-3-(difluorometil)-1-(5-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	388.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.19 (td, *J* = 57.2, 4.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.94 - 2.79 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H)	Se usó la condición alternativa (5)
C82C	 *cis*-3-(difluorometil)-1-(5-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-	389.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.6	Se usó la condición alternativa (5)

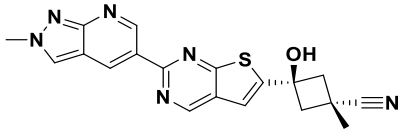
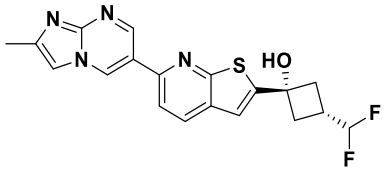
	il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.20 (td, *J* = 57.2, 4.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 2.86 (qd, *J* = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 2H)	
C85C	 *cis*-3-(difluorometil)-1-(2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclobutanol	389.1; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.42 - 9.35 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.18 (td, *J* = 56.9, 3.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 2.70 - 2.50 (m, 5H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C87C	 *cis*-3-(difluorometil)-1-(6-(2-etil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	401.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.17 (td, *J* = 57.5, 3.7 Hz, 1H), 4.53 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.68 - 2.54 (m, 3H), 2.44 (dd, *J* = 11.0, 6.3 Hz, 2H), 1.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).	Se usó la condición alternativa (5)

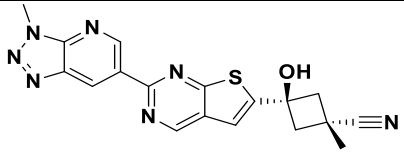
C88T	 *trans*-1,1-difluoro-5-(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol	399.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.72 (s a, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 4H), 1.55 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H).	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Primer isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 15-20 % de EtOAc en éter de petróleo)
C88C	 *cis*-1,1-difluoro-5-(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol	399.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 4H), 1.59 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Segundo isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 15-20 % de EtOAc en éter de petróleo)

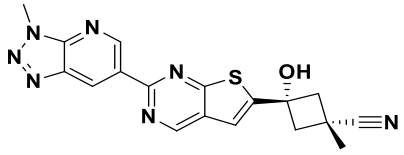
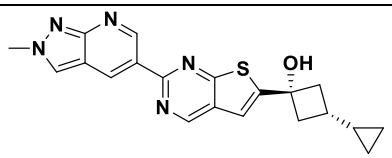
C89C	 *cis*-3-(difluorometil)-1-(2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)ciclobutanol	388.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.19 (td, *J* = 57.4, 3.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C90C	 *cis*-3-(difluorometil)-1-(5-metil-2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclobutanol	402.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.13 (td, *J* = 57.3, 4.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.82 - 2.72 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.50 - 2.43 (m, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C91T	 *trans*-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo	377.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.7 Hz,	Se usó la condición alternativa (5); Segundo isómero de elución después de la etapa (1): purificación

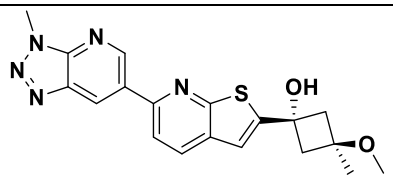
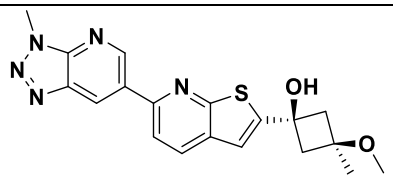
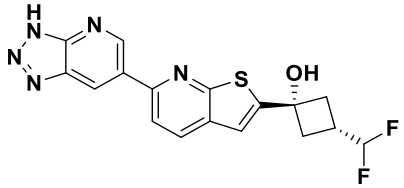
		1H), 7.23 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.30 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.57 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 1.73 (s, 3H)	mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 15 % de EtOAc en éter de petróleo)
C91C	 *cis*-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo	377.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 4H), 1.67 (s, 3H)	Se usó la condición alternativa (5); Primer isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 15 % de EtOAc en éter de petróleo)
C92C	 *cis*-3-(difluorometil)-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	387.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.17 (td, *J* = 57.3, 3.6 Hz, 1H), 2.68 - 2.58	Se usó la condición alternativa (5)

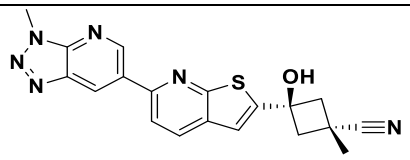
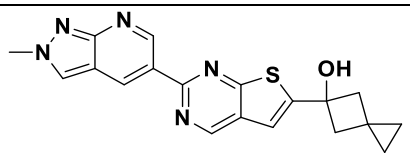
		(m, 3H), 2.53 - 2.40 (m, 5H)	
C93C	 *cis*-3-(difluorometil)-1-(6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	387.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.51 (s a, 1H) 6.17 (td, *J* = 57.5, 3.7 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.45 - 2.41 (m, 2H)	Se usó la condición alternativa (5)
C95C	 *cis*-1-(2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	407.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.42 - 9.35 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.14 (dt, *J* = 17.9, 8.9 Hz, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.60 (dd, *J* = 10.1, 2.9 Hz, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C96C	 *cis*-3-hidroxi-1-metil-3-(2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclobutanocarbonitrilo	377.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.60 (s,	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Después de la Etapa 1, la muestra se

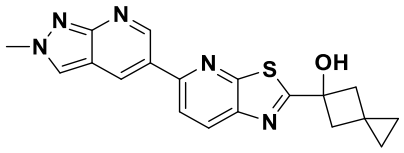
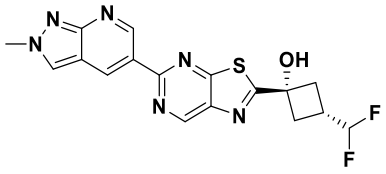
		1H), 6.83 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 1.56 (s, 3H)	purificó mediante SFC **Pico 2/SFC:** Chiralpak AS-H 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: 15 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 usando un caudal de 120 ml/min
C96T	 *trans*-3-hidroxi-1-metil-3-(2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclobutanocarbonitrilo	377.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 1.68 (s, 3H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 1/SFC:** Chiralpak AS-H 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: 15 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 usando un caudal de 120 ml/min
C97C		387.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 9.22	Se usó la condición alternativa (5);

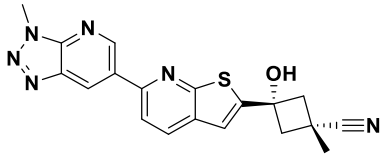
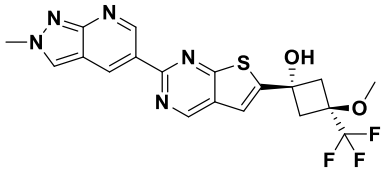
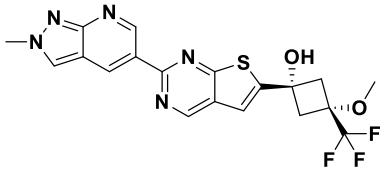
	cis-3-(difluorometil)-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	(d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.17 (td, *J* = 57.5, 3.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 5H) RMN de ^{19}F (377 MHz, DMSO-d_6) δ -121.09 (d, *J* = 12.6 Hz), -121.24 (d, *J* = 12.9 Hz)	
C98T	 *trans*-3-hidroxi-1-metil-3-(2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclobutanocarbonitrilo	378.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 1/SFC:** Chiralpak AS-H 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: 15 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 usando un caudal de 120 ml/min

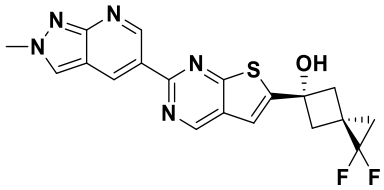
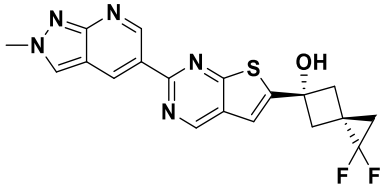
C98C	 *cis*-3-hidroxi-1-metil-3-(2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclobutanocarbonitrilo	378.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (d, J*J* = 1.9 Hz, 1H), 9.39 (s a, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.38 (s, 3H), 2.90 (d, J*J* = 13.2 Hz, 2H), 2.79 (d, J*J* = 13.2 Hz, 2H), 1.57 (s, 3H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 2/SFC:** Chiralpak AS-H 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: 15 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 usando un caudal de 120 ml/min
C99C	 *cis*-3-ciclopropil-1-(2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclobutanol	378.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.14 (td, *J* = 9.5, 2.9 Hz, 2H), 1.82 (p, *J* = 8.5 Hz, 1H), 0.90 (dq, *J* = 7.9, 4.1, 3.0 Hz, 1H), 0.46 - 0.35 (m,	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)

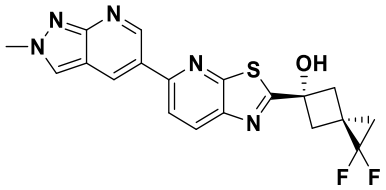
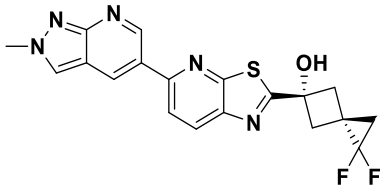
		2H), 0.15 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H)	
C102T	 *trans*-3-metoxi-3-metil-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	382.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 1.50 (s, 3H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Primer isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 15-30 % de EtOAc en hexanos)
C102C	 *cis*-3-metoxi-3-metil-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	382.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.69 - 2.53 (m, 4H), 1.26 (s, 3H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Segundo isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 15-30 % de EtOAc en hexanos)
C103C		374.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H),	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (6);

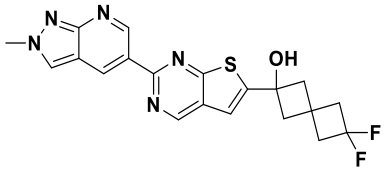
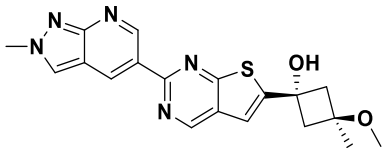
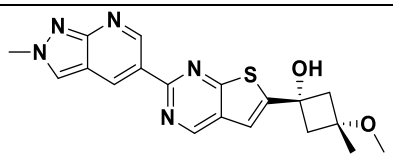
	cis-3-(difluorometil)-1-(6-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.18 (td, *J* = 57.4, 3.7 Hz, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 3H), 2.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H) RMN de ^{19}F (377 MHz, DMSO-d_6) δ -121.15	el producto se purificó por SFC, usando una columna Chiralpak IC 150 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 40 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min
C104T	 *trans*-3-hidroxi-1-metil-3-(6-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo	377.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 1.68 (s, 3H)	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 1/SFC:** Celulosa SZ 250 x 4.6 mm, columna de 5 µm; Fase móvil: 50 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 y un caudal de 120 ml/min
C107		364.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)

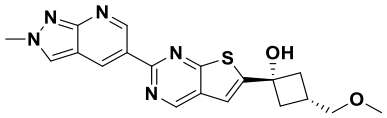
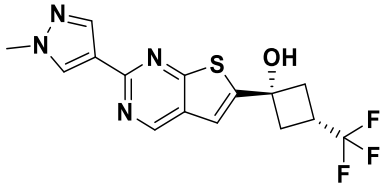
	5-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)espiro[2.3]hexan-5-ol	(d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.71 - 2.77 (m, 2H), 2.47 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 0.60 - 0.66 (m, 2H), 0.56 (ddd, *J* = 9.7, 6.0, 2.0 Hz, 2H)	
C108	 5-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol	364.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.89 - 2.79 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 0.70 - 0.44 (m, 4H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C109C	 *cis*-3-(difluorometil)-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-il)ciclobutanol	389.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.30 (s a, 1H), 6.20 (dt, J = 57.2, 4.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (8)

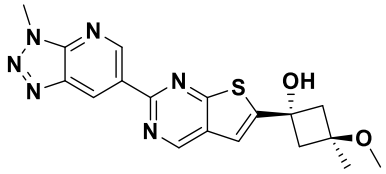
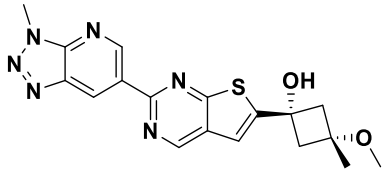
C104C	 *cis*-3-hidroxi-1-metil-3-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo	377.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.22 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.37 (s, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 1.56 (s, 3H)	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 2/SFC:** Celulosa SZ 250 x 4.6 mm, columna de 5 µm; Fase móvil: 50 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 y un caudal de 120 ml/min
C113T	 *trans*-3-metoxi-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	436.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 2H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Primer isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 5-20 % de EtOAc en hexanos)
C113C		436.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.33	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Segundo

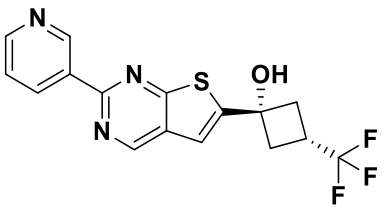
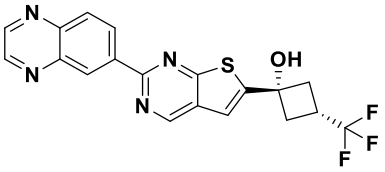
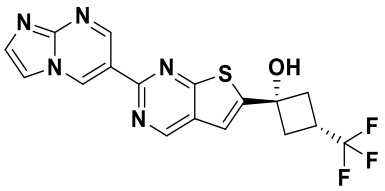
	cis-3-metoxi-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	(s, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 2H)	isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 5-20 % de EtOAc en hexanos)
C114T	 *trans*-1,1-difluoro-5-(2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)espiro[2.3]hexan-5-ol	400.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.79 - 2.63 (m, 4H), 1.57 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 1/SFC:** Columna Quiral Pak IB N-5 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: 15 % de MeOH en CO_2 y un caudal de 150 ml/min
C114C	 *cis*-1,1-difluoro-5-(2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)espiro[2.3]hexan-5-ol	400.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.77 (s, 1H),	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Después de la Etapa 1, la muestra se

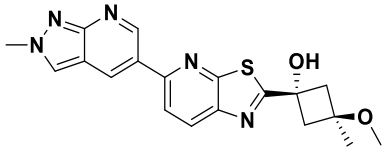
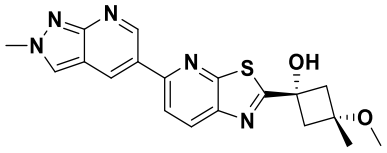
		4.25 (s, 3H), 2.74 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.61 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H)	purificó mediante SFC **Pico 2/SFC:** Columna Quiral Pak IB N-5 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: 15 % de MeOH en CO_2 y un caudal de 150 ml/min
C115T	 *trans*-1,1-difluoro-5-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol	400.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.90 - 3.00 (m, 2H), 2.64 (dt, *J* = 13.9, 3.1 Hz, 2H), 1.56 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Segundo isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 10-15 % de EtOAc en hexanos)
C115C	 *cis*-1,1-difluoro-5-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)espiro[2.3]hexan-5-ol	400.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (s a, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.91 (dt, *J* = 14.1, 2.9	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Primer isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice

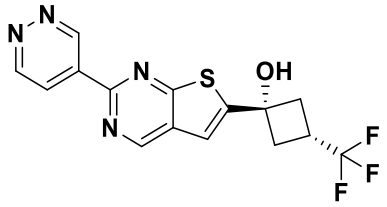
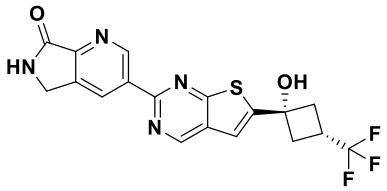
		Hz, 2H), 2.58 - 2.66 (m, 2H), 1.57 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H)	(eluyente de 10-15 % de EtOAc en hexanos)
C116	 6,6-difluoro-2-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)espiro[3.3]heptan-2-ol	414.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 4H), 2.74 - 2.56 (m, 4H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C118T	 *trans*-3-metoxi-3-metil-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol	382.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)): δ (ppm) 9.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 1.49 (s, 3H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7) Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 1/SFC:** Columna LUX-C4 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: 25 % de MeOH en CO_2 y un caudal de 120 ml/min
C118C		382.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H),	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)

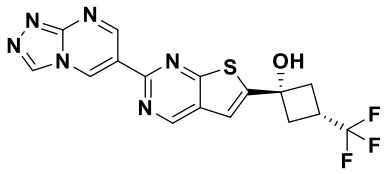
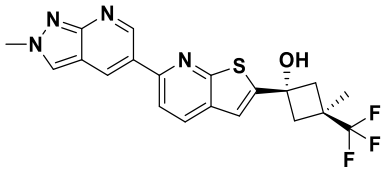
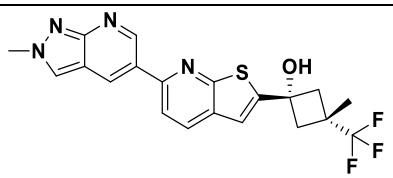
	cis-3-metoxi-3-metil-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[*3,4-b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol	9.30 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.25 (s, 3H),3.21 (s, 3H), 2.68 - 2.57 (m, 4H), 1.27 (s, 3H)	Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 2/SFC:** Columna LUX-C4 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: 25 % de MeOH en CO_2 y un caudal de 120 ml/min
C119C	 *cis*-3-(metoximetil)-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol	382.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.43 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.58 (ddd, *J* = 10.1, 7.8, 2.6 Hz, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.22 (td, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C120C		355.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.77	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)

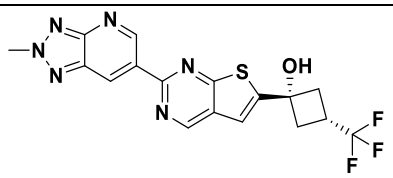
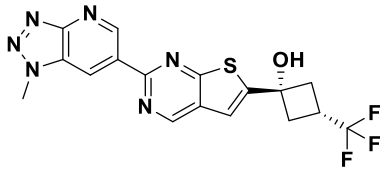
	cis-1-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	(s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.09 (h, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H)	
C121T	 *trans*-3-metoxi-3-metil-1-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol	383.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.40 - 9.33 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 1.49 (s, 3H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Primer isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 15-30 % de EtOAc en hexanos)
C121C	 *cis*-3-metoxi-3-metil-1-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[*4,5-b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol	383.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.40 - 9.35 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.69 - 2.53 (m, 4H), 1.28 (s, 3H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); Segundo isómero de elución después de la etapa (1): purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de 15-30 % de EtOAc en hexanos)

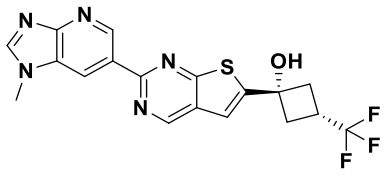
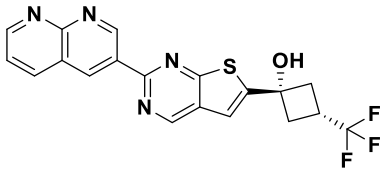
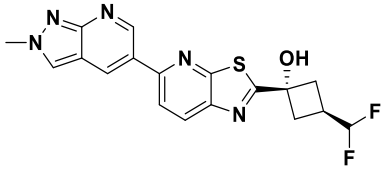
C122C	 *cis*-1-(2-(3-piridinil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	352.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.14 (h, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 9.9, 3.0 Hz, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C123C	 *cis*-1-(2-(6-quinoxalinil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	403.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.93 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 10.1, 6.5, 2.2 Hz, 2H), 2.59 (td, *J* = 9.8, 2.8 Hz, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C124C	 *cis*-1-(2-(imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	392.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H),	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)

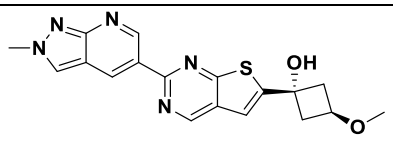
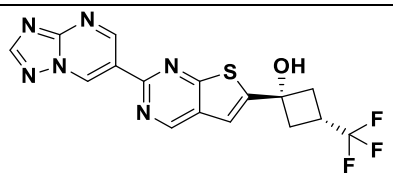
		7.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.58 (td, *J* = 9.8, 2.7 Hz, 2H)	
C125T	 *trans*-3-metoxi-3-metil-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	382.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 1.54 (s, 3H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 1/SFC:** Columna ChiralPak IG 250 x 21 mm, 5 µm; Fase móvil: 30 % de (1:1) de MeOH/ACN en CO_2 y un caudal de 100 ml/min
C125C	 *cis*-3-metoxi-3-metil-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	382.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.79 - 2.71	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 2/SFC:**

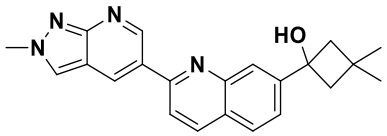
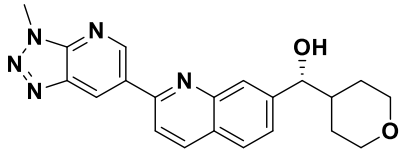
		(m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 1.47 (s, 3H)	Columna ChiralPak IG 250 x 21 mm, 5 µm; Fase móvil: 30 % de (1:1) de MeOH/ACN en CO_2 y un caudal de 100 ml/min
C126C	 *cis*-1-(2-(4-piridazinil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	353.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (dd, *J* = 2.4, 1.3 Hz, 1H), 9.46 (dd, *J* = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.53 (dd, *J* = 5.4, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.59 - 2.56 (m, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C128C	 3-(6-(*cis*-1-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-5,6-dihidro-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-ona	407.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.32 - 3.09 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)

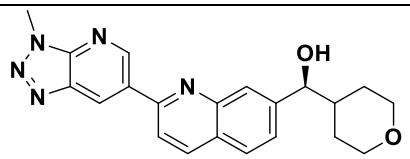
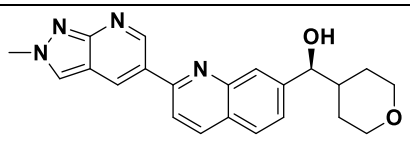
C129C	 *cis*-1-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	393.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.91 (s a, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.80 - 2.77 (m, 2H), 2.61 - 2.58 (m, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C130T	 *trans*-3-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	419.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 1.59 (s, 3H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 1/SFC:** Columna ChiralPak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 20 % de (1:1) de MeOH/ACN en CO_2 y un caudal de 180 ml/min
C130C	 *cis*-3-metil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-	419.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); después de la Etapa 1, la muestra se

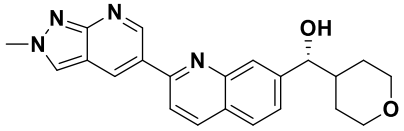
	b]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.61 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H)	purificó mediante SFC **Pico 2/SFC:** Columna ChiralPak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 20 % de (1:1) de MeOH/ACN en CO_2 y un caudal de 180 ml/min
C131C	 *cis*-1-(2-(2-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	407.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.62 (s, 3H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C132C	 *cis*-1-(2-(1-metil-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	407.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.48 (s, 3H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)

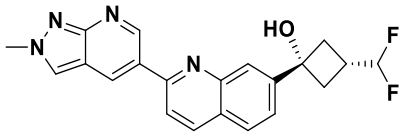
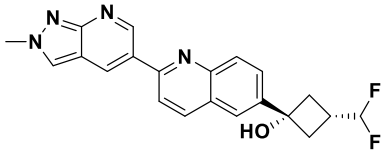
C133C	 *cis*-1-(2-(1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	406.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.85 (s a, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C134C	 *cis*-1-(2-(1,8-naftiridin-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	403.6; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 9.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.17 (dd, *J* = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.76 - 8.74 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 6.91 (s a, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.81 - 2.76 (m, 2H), 2.68 -2.62 (m, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)
C81T	 *trans*-3-(difluorometil)-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	388.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.7 Hz,	Se usó la condición alternativa (5); Isómero de elución minoritario de la cromatografía en

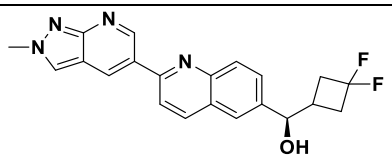
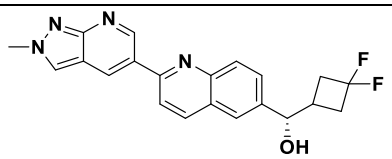
		1H), 7.09 (s, 1H), 6.19 (td, *J* = 57.2, 4.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.94 - 2.79 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H)	columna después de la Etapa 1
C94T	 *trans*-3-metoxi-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutanol	368.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.74 - 2.64 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 2H)	Se usaron las condiciones alternativas (5) y (7); después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Isómero minoritario/SFC:** Columna ChiralPak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 40 % (30 % de DCM en 1:1 de MeOH/ACN) en CO_2 y un caudal de 180 ml/min
C137C	 *cis*-1-(2-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol	393.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H),	Se usaron condiciones alternativas (5) y (7)

		2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.68 -2.59 (m, 2H)	
D2	 3,3-dimetil-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)ciclobutanol	359.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)	Se usó la condición alternativa (5)
D3R	 (*R*)-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)-7-quinolinil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	376.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.2, 4.0	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC; **Pico 1/SFC:** columna Chiralcel OJ-H (250 x 4.6) mm, 5.0 µm; Fase móvil: MeOH al 20 % en CO_2 con un

		Hz, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 1H).	caudal de 150 ml/min
D3S	 (*S*)-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)-7-quinolinil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	376.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 3.22 (dtd, *J* = 18.2, 11.7, 2.1 Hz, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 1H).	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC; **Pico 2/SFC:** columna Chiralcel OJ-H (250 x 4.6) mm, 5.0 µm; Fase móvil: MeOH al 20 % en CO_2 con un caudal de 150 ml/min
D4S		375.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.03	Se usó la condición alternativa (5);

	(*S*)-(2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 6.8, 3.9 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.22 (dtd, *J* = 19.4, 11.7, 2.2 Hz, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.37 (qd, *J* = 12.2, 4.5 Hz, 2H), 1.18 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H)	Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC; **Pico 1/SFC:** columna Chiralcel OJ-H (250 x 4.6) mm, 5.0 µm; Fase móvil: MeOH al 20 % en CO_2 con un caudal de 150 ml/min
D4R	 (*R*)-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol	375.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H),	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC; **Pico 2/SFC:** columna Chiralcel OJ-H (250 x 4.6) mm, 5.0 µm;

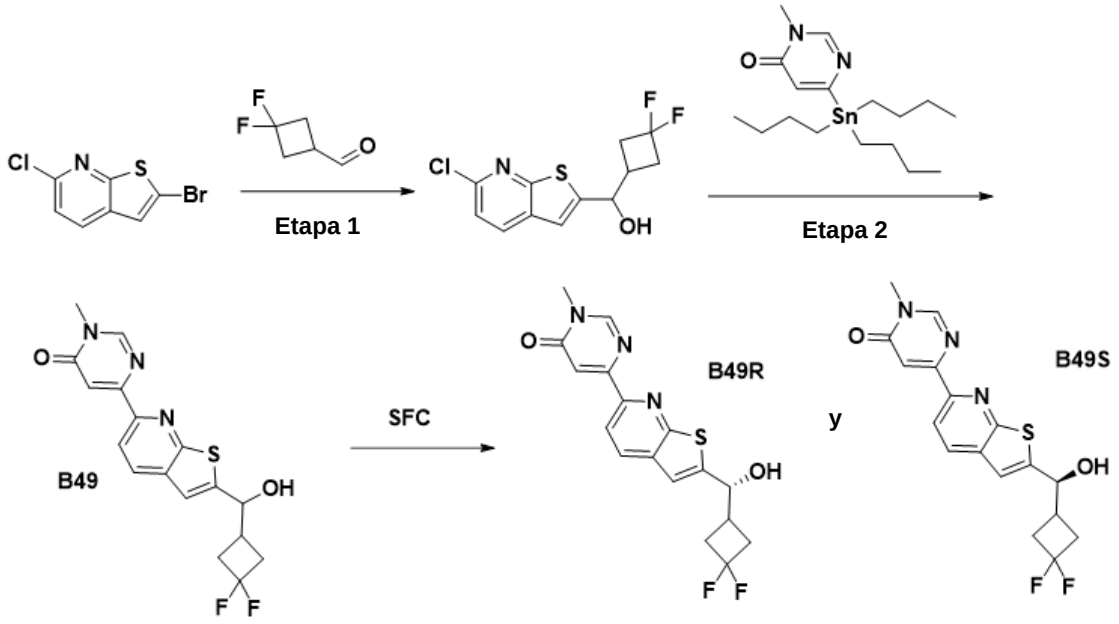
		4.26 (s, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.37 (qd, *J* = 12.2, 4.5 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 15.5 Hz, 1H)	Fase móvil: MeOH al 20 % en CO_2 con un caudal de 150 ml/min
D5C	 *cis*-3-(difluorometil)-1-(2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-quinolinil)ciclobutanol	381.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 6.22 (td, *J* = 57.4, 4.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.71 - 2.52 (m, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 2H)	Se usó la condición alternativa (5)
D6C	 *cis*-3-(difluorometil)-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-quinolinil)ciclobutanol	381.0; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.6 Hz,	Se usó la condición alternativa (5)

		1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 7.96 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.21 (dt, *J* = 57.6, 4.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 2H)	
D7R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-quinolinil)metanol	381.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.77 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.71 - 2.52 (m, 3H), 2.51 - 2.41 (m, 2H)	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó por SFC; **Pico 2/SFC:** Chiralpak AS-H 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: 20 % de IPA en CO_2 usando un caudal de 120 ml/min
D7S	 (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-quinolinil)metanol	381.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ9.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 - 8.44 (m, 1H), 8.25 (d, *J*	Se usó la condición alternativa (5); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó por SFC;

		= 8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.77 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.71 - 2.52 (m, 3H), 2.44 - 2.37 (m, 2H)	**Pico 1/SFC:** Chiralpak AS-H 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: 20 % de IPA en CO_2 usando un caudal de 120 ml/min

Grupo 2

Ejemplo 2-1: 6-(2-((*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-metil-4(3*H*)-pirimidinona B49R; 6-(2-((*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-metil-4(3*H*)-pirimidinona B49S



Etapa 1: (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol. A una solución de 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (5.00 g, 20.1 mmol) en THF (50 ml) se le añadió una solución de *n*-butil-litio en hexanos (2.5 M, 8.45 ml, 21.1 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 min y se añadió 3,3-difluorociclobutano-1-carbaldehído (2.66 g, 22.1 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 h adicionales a -78 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 ml). Posteriormente, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre

Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 0-7 % de MeOH/EtOAc, para proporcionar (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (6.00 g, 20.7 mmol, 103 % de rendimiento en bruto). RMN de ^{1}H (CLOROFORMO*d*) δ: 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.99 (d a, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.74 (m, 2H), 2.57 - 2.62 (m, 2H), 2.44 - 2.54 (m, 1H).

Etapa 2: 6-(2-((3,3-difluorociclobutil)(hidroxi)metil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-metilpirimidin-4(3*H*)-ona. Se realizaron diez lotes de esta reacción en paralelo. A una mezcla de (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (500 mg, 1.73 mmol) y 3-metil-6-(tributilestannil)pirimidin-4(3*H*)-ona (827 mg, 2.07 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió Pd(amphos)Cl_2 (122 mg, 0.17 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Las diez mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con H_2O (50 ml) y se extrajeron con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 1 %-33 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar el Compuesto B49 (6.7 g, 18.44 mmol). *m/z* (ESI): 364.3 $(M+H)^+$; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.94 (t a, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.57 - 2.54 (m, 5H).

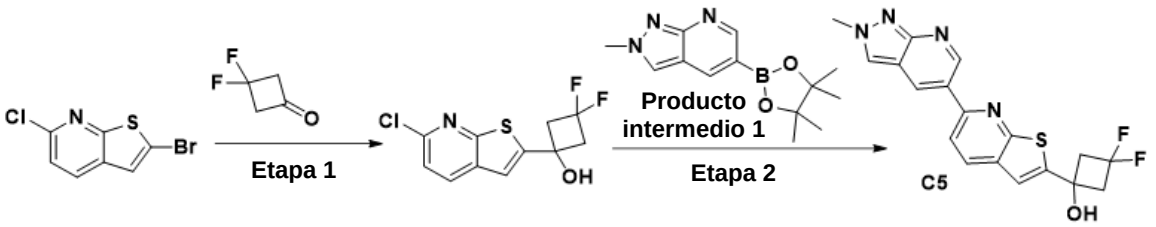
Etapa 3: Purificación de SFC. La muestra se purificó mediante SFC usando una columna Chiralpak IC-3, 50×4.6 mm, 3 µm, con una fase móvil de 50 % de MeOH con 0.1 % de IPAm usando un caudal de 3.4 ml/min para generar el pico 1 y el pico 2:

Pico 1: B49S. *m/z* (ESI): 364.0 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.94 (s a, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.54 - 2.60 (m, 5H).

Pico 2: B49R. *m/z* (ESI): 364.0 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.62 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.32 (d a, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.94 (s a, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.53 - 2.67 (m, 5H).

Grupo 3

Ejemplo 3-1: 3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol C5

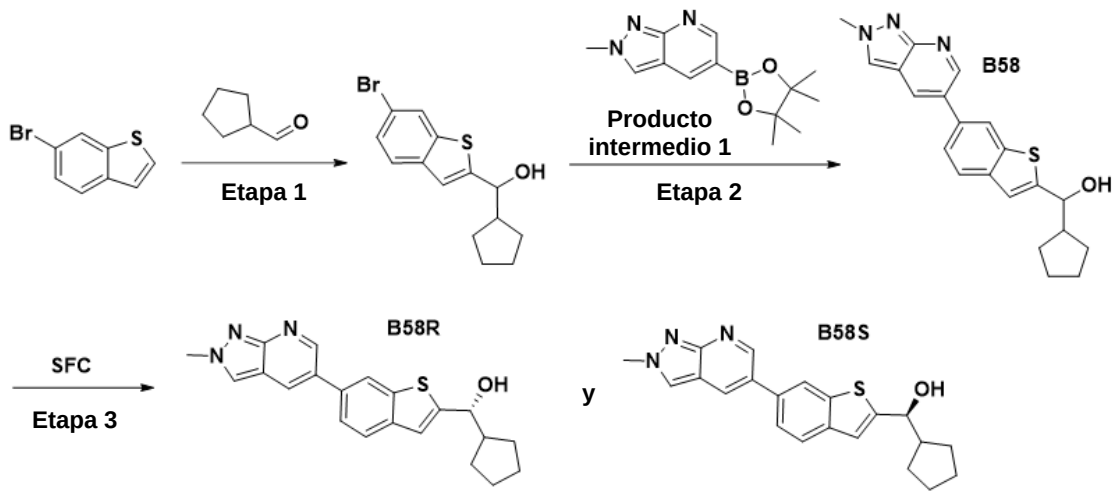


Etapa 1: 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol. A una solución de 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (0.5 g, 2.01 mmol) en THF (2 ml) se le añadió *n*-butil-litio en hexanos (2.5 M, 1.21 ml, 3.02 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se añadió 3,3-difluorociclobutan-1-ona (0.24 g, 2.21 mmol) en THF (0.5 ml). La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (10 ml). Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml × 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 1:1, para proporcionar 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol (0.028 g, 0.10 mmol, 5 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 276.0 $(M+H)^+$.

Etapa 2: 3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol. 1-(6-Clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol (28.0 mg, 0.102 mmol), Producto intermedio 1 (31.6 mg, 0.12 mmol), K_2CO_3 (28.1 mg, 0.20 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (7.43 mg, 0.010 mmol) se tomaron en un tubo de microondas en 1,4-dioxano (1.5 ml) y H_2O (0.5 ml). El tubo sellado se calentó a 120 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa, eluyendo con 25-55 % de ACN en H_2O (0.2 % de NH_4HCO_3), para proporcionar el Compuesto C5 (4.0 mg, 0.010 mmol, 10 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 373.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) 8.54 (s, 1 H) 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) 7.46 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 4.24 (s, 3H) 3.19 - 3.28 (m, 2H) 2.99 - 3.11 (m, 2H).

Grupo 4

Ejemplo 4-1: (*R*)-ciclopentil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol B58R; (*S*)-ciclopentil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol B58S



Etapa 1: (6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)(ciclopentil)metanol. A una solución de 6-bromobenzo[*b*]tiofeno (500 mg, 2.35 mmol) en THF (1 ml) se le añadió una solución de LDA en THF (2.0 M, 1.29 ml, 2.58 mmol) a -70 °C en N_2. Después de 60 min, se añadió ciclopentanocarbaldehído (253 mg, 2.58 mmol). La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (40 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar (6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)(ciclopentil)metanol (600 mg, 1.93 mmol, 82 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa directamente. *m/z* (ESI): 293.1 $(M\text{-}OH)^+$.

Etapa 2: ciclopentil(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol. Una mezcla de (6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)(ciclopentil)metanol (600 mg, 1.93 mmol), Producto intermedio 1 (599 mg, 2.31 mmol), K_2CO_3 (666 mg, 4.82 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (141 mg, 0.19 mmol) en H_2O (10 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) se purgó con N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 ml) y luego se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de MeOH en EtOAc, para proporcionar el

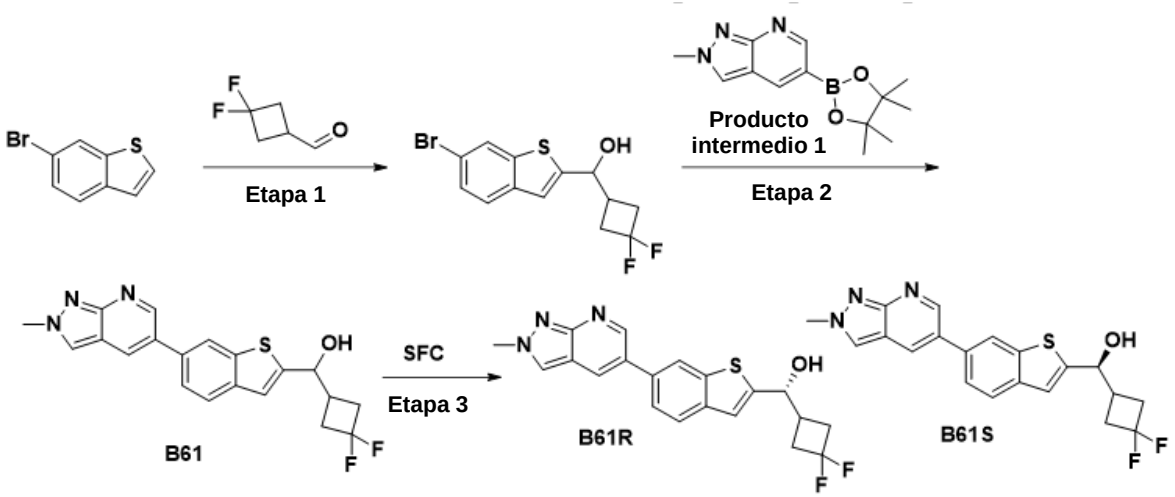
Compuesto B58 (160 mg, 0.41 mmol, 21 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 364.1 $(M+H)^+$; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.49 - 8.46 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.70 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.64 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.24 - 2.22 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.51 (m, 6H), 1.49 - 1.33 (m, 1H).

Etapa 3: Purificación de SFC. La muestra se purificó mediante SFC usando una columna Chiralpak AD-3, 150×4.6 mm, 3 um, con una fase móvil de 50 % de EtOH con 0.1 % de IPAm usando un caudal de 2.5 ml/min para generar el pico 1 y el pico 2:

Pico 1: 58R. Se obtuvo el Compuesto 58R (58 mg, 0.16 mmol, 38 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 364.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 4.7, 7.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 6H), 1.37 - 1.29 (m, 1H).

Pico 2: 58S. Se obtuvo el Compuesto 58S (49.6 mg, 0.13 mmol, 32 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 364.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz,1H), 7.72 (dd, *J* = 1.4, 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 4.7, 7.3 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.74 (d a, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.62 - 1.45 (m, 6H), 1.38 - 1.28 (m, 1H).

Ejemplo 4-2: (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol B61R y (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)metanol B61S



Etapa 1: (6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol. A una solución de 6-bromobenzo[*b*]tiofeno (400 mg, 1.88 mmol) en THF (1 ml) se le añadió una solución de LDA en THF (2 M, 1.03 ml, 2.07 mmol) a -70 °C durante 60 min en atmósfera de N_2. Luego, se añadió 3,3-difluorociclobutano-1-carbaldehído (248 mg, 2.07 mmol) a -70 °C, y la mezcla de

reacción se agitó durante 1 h. Luego, la mezcla se inactivó mediante la adición de H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (6 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se absorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 % a 30 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar (6-bromobenzo[b]tiofen-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (290 mg, 0.84 mmol, 45 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 5H).

Etapa 2: (3,3-difluorociclobutil)(6-(*2-metil-2H-pirazolo*[3,4-*b*]piridin-5-il)benzo[*b*]tiofen-2-il)metanol. Una mezcla de (6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (240 mg, 0.72 mmol), Producto intermedio 1 (224 mg, 0.86 mmol), K_2CO_3 (249 mg, 1.80 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (52.7 mg, 0.072 mmol) en H_2O (1 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó con N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 0 a 90 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar el Compuesto B61 (130 mg, 0.337 mmol, 47 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 386.0 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.53-8.43 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.17 (s a, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.68 - 2.52 (m, 5H).

Etapa 3: Purificación de SFC. La muestra se purificó mediante SFC usando una columna Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 um, con una fase móvil de 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) con un caudal de 4 ml/min para generar el pico 1 y el pico 2.

Pico 1: B61S. Se aisló el Compuesto B61S (35 mg, 0.092 mmol, 29 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 386.0 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.55 - 8.39 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.97 - 4.87 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.60-2.55 (m, 5H).

Pico 2: B61R. Se aisló el Compuesto B61R (33 mg, 0.085 mmol, 28 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 386.0 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 - 8.43 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (d a, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.73 (d a, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.16 (d a, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.66 - 2. 53 (m, 5H).

CONDICIONES ALTERNATIVAS EN REFERENCIA AL EJEMPLO 4-1:

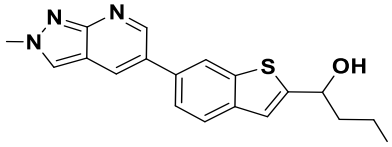
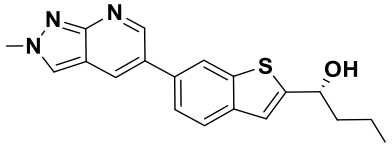
(1) A una solución de 5-clorotieno[3,2-*b*]piridina (2 g, 11.79 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se le añadió una solución de *n*-butil-litio en hexanos (2.5 M, 9.43 ml, 23.58 mmol) gota a

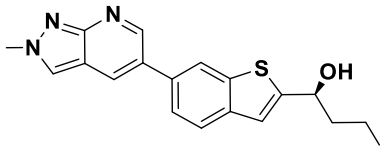
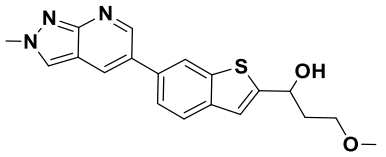
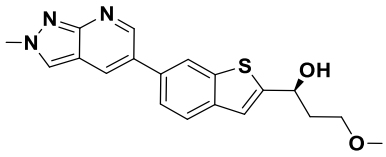
gota durante 15 min, y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación, se añadió 3,3-difluorociclobutano-1-carbaldehído (2.83 g, 23.58 mmol) gota a gota durante 5 min a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (30 ml × 2). Luego, las capas extraídas se lavaron con salmuera (10 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 30-50 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar el producto.

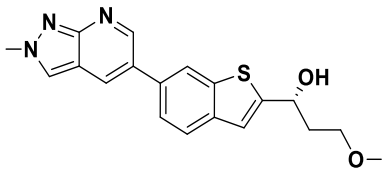
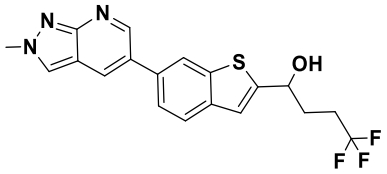
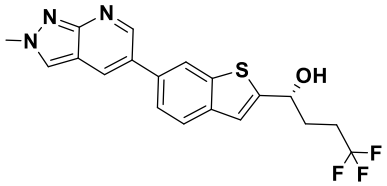
(2) Se usó 10 % molar de SPhos Pd G3 como catalizador, en lugar de $Pd(dppf)Cl_2$.

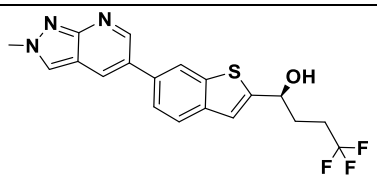
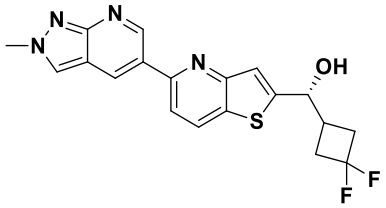
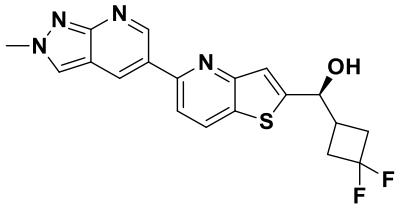
Los compuestos en la Tabla 4-1 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Grupo 4 anterior usando materiales de partida apropiados. Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o se describen en la sección de Productos intermedios anterior.

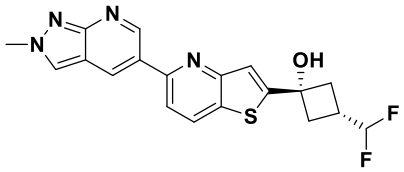
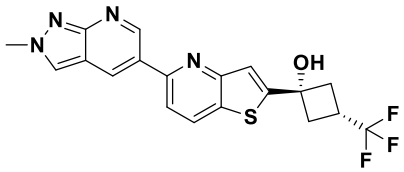
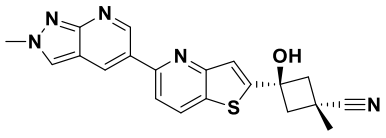
Tabla 4-1

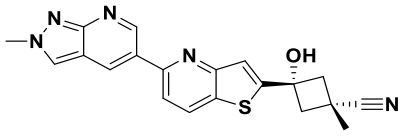
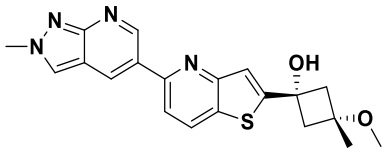
Ejemplo N.º	**Estructura química y nombre**	**LCMS: (ESI, ion +ve) *m/z*; RMN**	**Comentarios a la reacción**
B54	 1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol	338.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.49 - 8.47 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)	
B54R	 (1*R*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol	338.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53-8.46 (m, 2H), 8.31 (s, 1H),7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 5.76 - 5.70 (m, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.83 - 1.67 (m, 2H),	**Pico 1/SFC:** Chiralcel OZ, 250 mm×25 mm, 10 µm; fase móvil: 65 % de MeOH en CO_2

		1.42 - 1.37 (m, 2H), 0.92 - 0.89 (m, 3H)	
B54S	 (1*S*)-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol	338.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.49 -8.47 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.73 (d a, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)	**Pico 2/SFC:** Chiralcel OZ, 250 mm×25 mm, 10 µm; fase móvil: 65 % de MeOH en CO_2
B59	 3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-propanol	354.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.52 - 3.34 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.01 - 1.96 (m, 2H)	
B59S	 (1*S*)-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-propanol	354.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 - 8.96 (m, 1H), 8.49 - 8.47 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.87 - 7.86 (m, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.84 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.52 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 2H)	**Pico 1/SFC:** Chiralcel OZ-3, 100×4.6 mm D.I., 3 µm, Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min

B59R	 (1*R*)-3-metoxi-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-propanol	354.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.51 - 8.46 (m, 2H), 8.32 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.51 (td, *J* = 6.8, 9.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 2H)	**Pico 2/SFC:** Chiralcel OZ-3, 100×4.6 mm D.I., 3 µm, Fase móvil: 50 % de CO_2: 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) usando un caudal de 4 ml/min
B60	 4,4,4-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol	392.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.52 - 8.46 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.45 - 2.25 (m, 2H), 2.10 - 1.90 (m, 2H)	
B60R	 (1*R*)-4,4,4-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol	392.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 8.34 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.50 - 2.25 (m, 2H), 2.10 - 1.85 (m, 2H)	**Pico 1/SFC:** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm, Fase móvil: (5 % - 95 %) de MeOH (0.1 % de IPAm, v/v) en CO_2 usando un caudal de 3.4 ml/min

B60S	 (1*S*)-4,4,4-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)-1-butanol	392.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 - 8.46 (m, 2H), 8.34 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.45 - 2.25 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 2H)	**Pico 2/SFC:** Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm D.I., 3 µm, Fase móvil: (5 % - 95 %) de MeOH (0.1 % de IPAm, v/v) en CO_2 usando un caudal de 3.4 ml/min
B73R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol	387.1; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 - 8.45 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.70 - 2.55 (m, 5H)	Se usó la condición alternativa (1); **Pico 1/SFC:** Chiralpak AS-H 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: MeOH al 30 % en CO_2 con un caudal de 130 ml/min
B73S	 (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol	387.0; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.62 - 8.44 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.74 - 2.56 (m, 5H)	Se usó la condición alternativa (1); **Pico 2/SFC:** Chiralpak AS-H 250 x 30 mm, 5 µm; Fase móvil: MeOH al 30 % en CO_2 con un

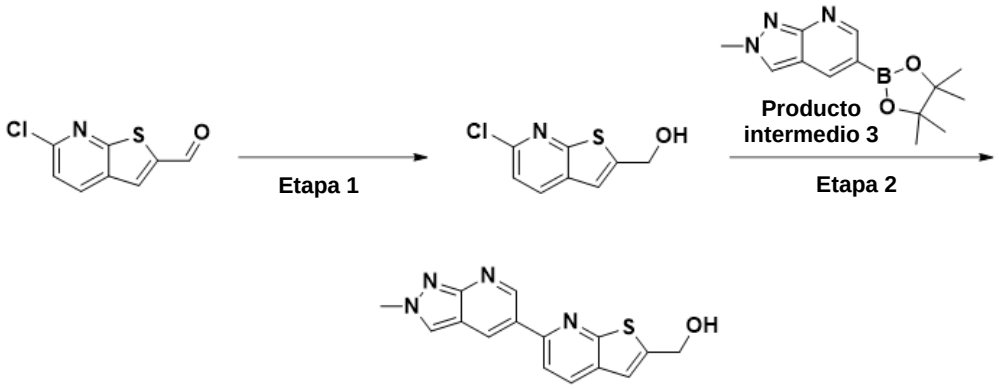
			caudal de 130 ml/min
C84C	 *cis*-3-(difluorometil)-1-(5-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	387.0; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 57.2, 4.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.64 (td, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 3H), 2.51 - 2.41 (m, 2H)	Se usaron las condiciones alternativas (1) y (2); la Etapa 3 no se realizó;
C86C	 *cis*-1-(5-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	405.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.20 (dt, *J* = 18.2, 9.0 Hz, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 12.5, 9.4 Hz, 2H)	Se usaron las condiciones alternativas (1) y (2); la Etapa 3 no se realizó;
C106T	 *trans*-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo	376.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 1.68 (s, 3H)	Se usó la condición alternativa (1); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 1/SFC:** Celulosa SZ 250 x 4.6 mm, columna de 5 µm;

			Fase móvil: 50 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 y un caudal de 120 ml/min
C106C	 *cis*-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo	376.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.58 - 8.48 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 1.57 (s, 3H)	Se usó la condición alternativa (1); Después de la Etapa 1, la muestra se purificó mediante SFC **Pico 2/SFC:** Celulosa SZ 250 x 4.6 mm, columna de 5 µm; Fase móvil: 50 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 y un caudal de 120 ml/min
C127C	 *cis*-3-metoxi-3-metil-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	381.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.15 (s, 3H),	Se usó la condición alternativa (2)

		2.72 - 2.64 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 1.27 (s, 3H).	

Grupo 5

Ejemplo 5-1: (6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol A1



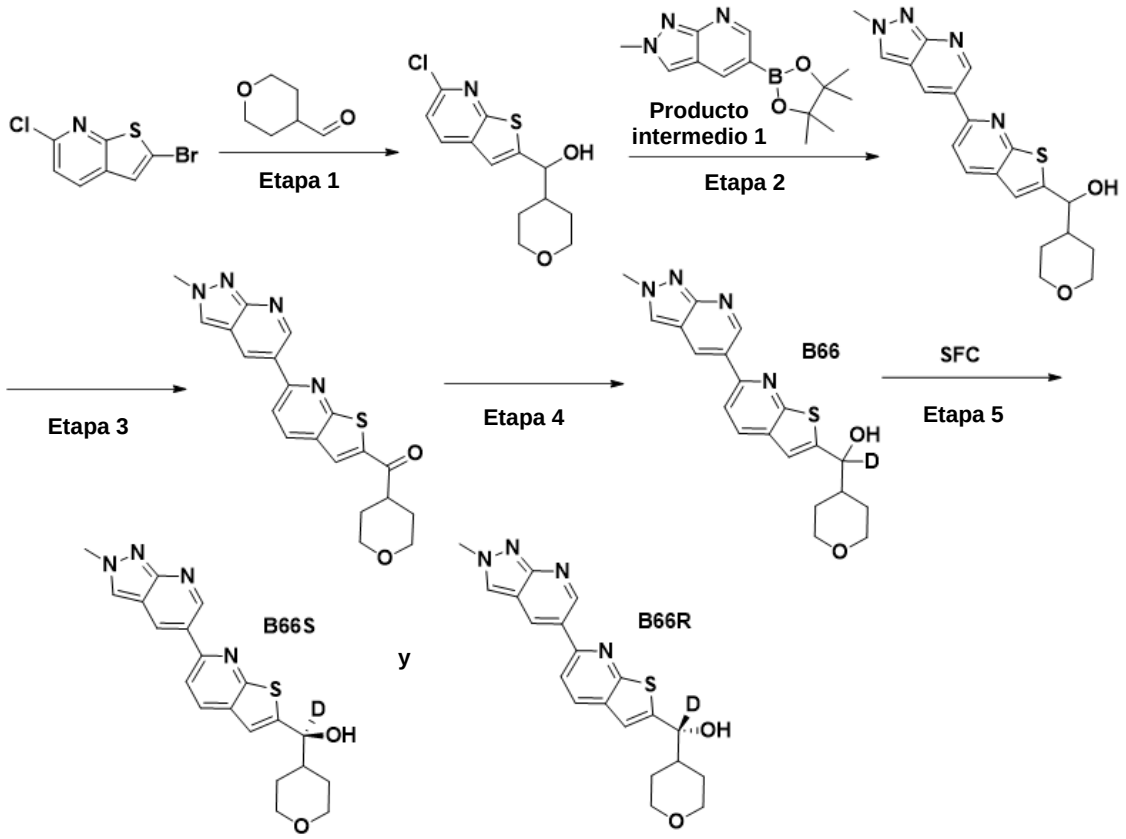
Etapa 1: (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol. A una mezcla agitada de 6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído (210 mg, 1.06 mmol) en MeOH (2.5 ml) se le añadió $NaBH_4$ (44.2 mg, 1.17 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 0.5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (20 ml) a 25 °C, se extrajo con EtOAc (20 ml × 4), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se absorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 % a 28 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol (170 mg, 0.85 mmol, 80 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 199.9 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.81 (t, *J* = 5.77 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 5.77, 1.00 Hz, 2H).

Etapa 2: (6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol. Una mezcla de (6-clorotieno[*2,3-b*]piridin-2-il)metanol (170 mg, 0.85 mmol), Producto intermedio 1 (441 mg, 1.70 mmol), K_2CO_3 (353 mg, 2.55 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (31.2 mg, 0.043 mmol) en 1,4-dioxano (1.6 ml) y H_2O (0.2 ml) se agitó a 110 °C durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (80 ml), se extrajo con EtOAc:MeOH (10:1; 8 × 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente de 15 %-45 % de MeCN en H_2O (NH_4HCO_3 10 mM), para proporcionar el Compuesto A1 (47.7 mg, 0.16 mmol, 19 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 297.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1 H), 8.26

(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.78 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H).

Grupo 6

Ejemplo 6-1: (*S*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il) metan-d-ol B66S; (*R*)-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metan-*d*-ol B66R



Etapa 1: (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol. A una solución de 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (500 mg, 2.01 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de *n*-butil-litio en hexanos (2.5 M, 1.20 ml, 3.02 mmol) y tetrahidro-2*H*- piran-4-carbaldehído (253 mg, 2.21 mmol) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (100 ml) a 0 °C, se diluyó con H_2O adicional (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se absorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 %-50 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (0.571 g, 2.01 mmol, 100 % de rendimiento) *m/z* (ESI): 283.9 $(M+H)^+$.

Etapa 2: (6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol A un tubo de microondas se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (103 mg, 0.14 mmol), K_2CO_3 (390 mg, 2.82 mmol), (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (400 mg, 1.41 mmol) y el Producto intermedio 1 (365 mg, 1.41 mmol) en 1,4-dioxano (0.5 ml) y H_2O (0.1 ml). El tubo sellado se calentó a 120 °C por 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se absorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 % -100 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar (6-(2-metil—2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (1.00 g, 2.63 mmol, 75 % de rendimiento) *m/z* (ESI): 381.2 $(M+H)^+$.

Etapa 3: (6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanona. A una solución de (6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (600 mg, 1.58 mmol) en DCM (4 ml) y THF (0.6 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (669 mg, 1.58 mmol). La reacción se mantuvo a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente de MeCN del 25 % al 55 % en H_2O (NH_4HCO_3 10 mM), para proporcionar (6-(2-metil-2*H*- pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanona (134.5 mg, 0.35 mmol, 13 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 379.0 $(M+H)^+$.

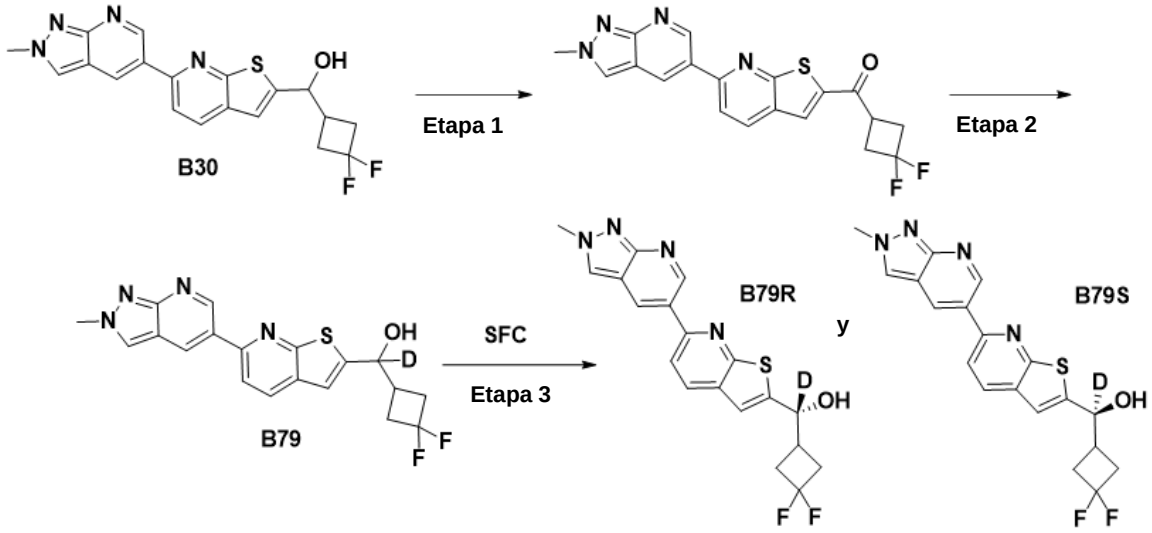
Etapa 4: (6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metan-*d*-ol. A una solución de (6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanona (100 mg, 0.26 mmol) en MeOH (0.5 ml) se le añadió $NaBD_4$ (16.6 mg, 0.40 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente de 15 % - 45 % de MeCN en H_2O (NH_4HCO_3 10 mM), para proporcionar el Compuesto B66 (68.5 mg, 0.18 mmol, 68 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 382.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 3.41 - 3.25 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.43 - 1.26 (m, 3H).

Etapa 5: Separación por SFC. El Compuesto B66 se separó en B66R y B66S mediante SFC usando una columna Chiralpak IH-3, 50×4.6 mm, 3 µm, con un gradiente de fase móvil de 5 % a 50 % de EtOH (0.1 % de IPAm, v/v) y un caudal de 3.4 ml/min.

Pico 1: B66S. El Compuesto B66S se aisló como el 1er pico de elución (15 mg, 0.040 mmol, 38 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 382.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 3.41 - 3.18 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 3H).

Pico 2: B66R. El Compuesto B66R se aisló como el 2º pico de elución (9 mg, 0.023 mmol, 22 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 382.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.44 - 1.22 (m, 3H).

Ejemplo 6-2: (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metan-*d*-ol B79R; (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metan-*d*-ol B79S



Etapa 1: (3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanona. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (1.09 mg, 2.57 mmol) a una mezcla agitada de bicarbonato de sodio (539 mg, 6.42 mmol) y (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol (496 mg, 1.28 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio ac. sat. (75 ml) y se lavó con DCM (2 × 100 ml). La capa acuosa se separó, y la suspensión de filtró y se lavó con agua para proporcionar (3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-b]piridin-2-il)metanona (213 g, 0.554 mmol, 43 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 385.0 $(M+H)^+$.

Etapa 2: (3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metan-d-ol. Se añadió borodeuteruro de sodio (49.7 mg, 1.186 mmol) a una

mezcla agitada de (3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanona (228 mg, 0.59 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ ac. sat. (30 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 0 a 100 % (3:1) de EtOAc:EtOH en heptano para proporcionar el Compuesto B79 (92 mg, 0.24 mmol, 40 % de rendimiento). m/z (ESI): 388.0 $(M+H)^+$.

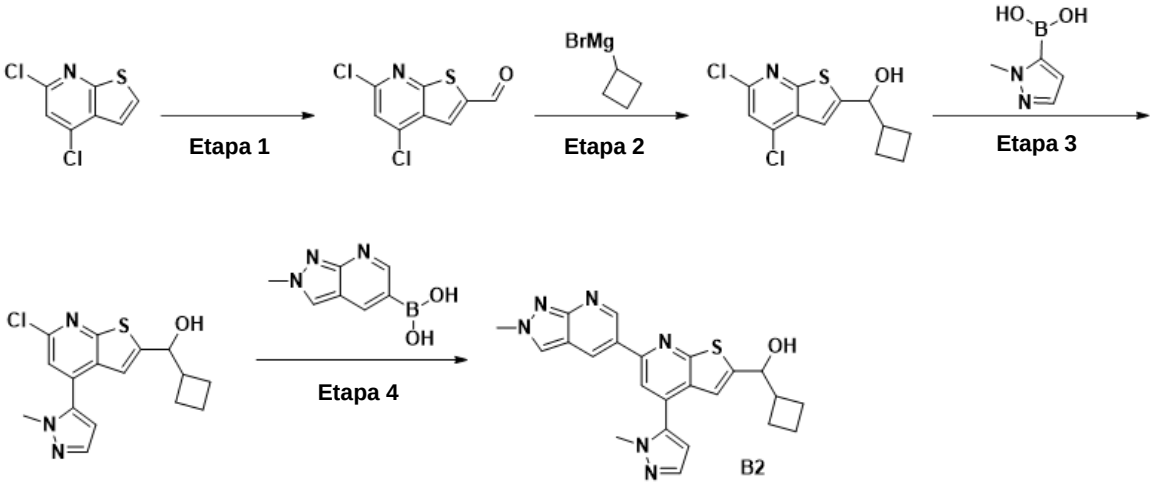
Etapa 3: Separación por SFC. B79 se purificó mediante SFC usando una columna Chiralcel OX, 250×20 mm, 3 µm, con una fase móvil de MeOH al 50 % usando un caudal de 80 ml/min., para generar el pico 1 y el pico 2.

Pico 1: B79R. El Compuesto B79R se aisló como el 1er pico de elución (37 mg). *m/z* (ESI): 388.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.69 - 2.54 (m, 5H).

Pico 2: B79S. El Compuesto B79S se aisló como el 2º pico de elución (38 mg). *m/z* (ESI): 388.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.70 - 2.53 (m, 5H).

Grupo 7

Ejemplo 7-1: ciclobutil(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)tieno[2,3-b]piridin-2-il)metanol B2



Etapa 1: 4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído. A una solución agitada de 4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridina (2.00 g, 9.80 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución de LDA en THF (1.0 M, 11.8 ml, 11.8 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 25 min. Luego, se transfirió DMF (0.79 g, 0.84 ml, 10.8 mmol) a -78 °C. La reacción

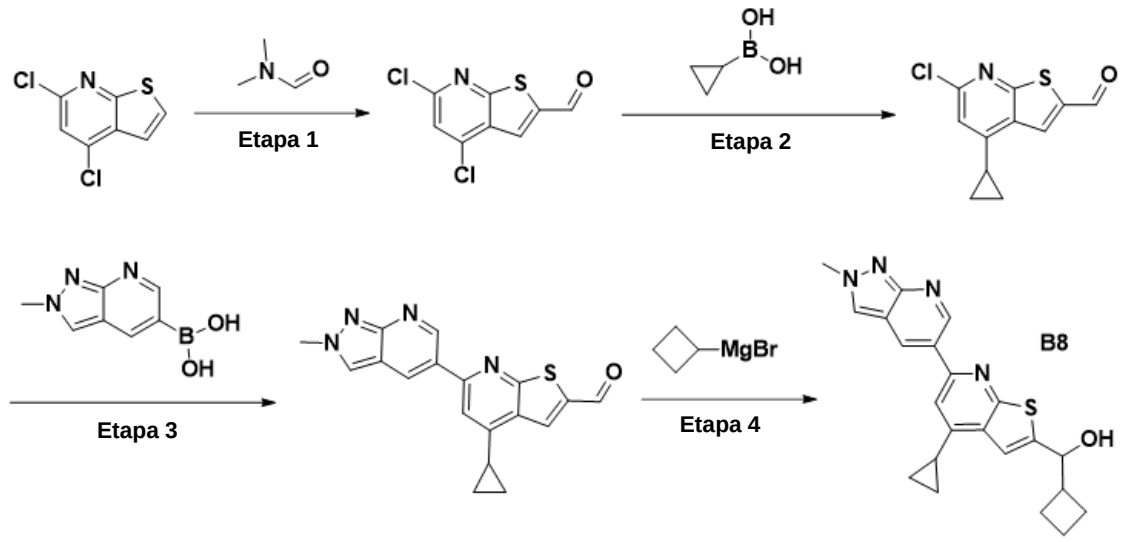
se agitó a -78 °C durante 20 min adicionales, luego se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (4 ml). La mezcla se calentó a ta y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 % a 20 % de EtOAc en heptano, para proporcionar 4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído (1.60 g, 6.89 mmol, 70 % de rendimiento).*m/z* (ESI): 232.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 10.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.48 (s, 1H).

Etapa 2: ciclobutil(4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol. A una solución agitada de 4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído (123 mg, 0.53 mmol) en THF (2.5 ml) se le añadió una solución de bromuro de ciclobutilmagnesio en THF (0.5 M, 1.06 ml, 0.53 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N_2. Después de 25 min, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 % a 4 % de MeOH en DCM, para proporcionar ciclobutil(4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol (145 mg, 0.50 mmol, 95 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 288.0 $(M+H)^+$.

Etapa 3: (6-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[*2,3-b*]piridin-2-il)(ciclobutil)metanol. Una mezcla de ciclobutil(4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol (145 mg, 0.50 mmol), ácido (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)borónico (76 mg, 0.60 mmol), cataCXium A Pd G3 (36.6 mg, 0.050 mmol) y monohidrato de K_3PO_4 (348 mg, 1.51 mmol) en THF (10 ml) y H_2O (1 ml) en un vial de reacción de microondas se purgó con N_2 durante 15 min. El vial se tapó y se sometió a irradiación de microondas a 70 °C durante 1 h. Los volátiles se retiraron y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 % a 11 % de MeOH en DCM, para proporcionar (6-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(ciclobutil)metanol. *m/z* (ESI): 334.2 $(M+H)^+$.

Etapa 4: ciclobutil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol. Una mezcla de ácido (6-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(ciclobutil)metanol (85.0 mg, 0.26 mmol), (2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)borónico (72.1 mg, 0.41 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (27.9 mg, 0.038 mmol) y K_2CO_3 (106 mg, 0.76 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H_2O (1 ml) en un vial de reactor de microondas se purgó con N_2. El vial se tapó y se sometió a irradiación de microondas a 110 °C durante 1 h. Los volátiles se retiraron y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 % a 20 % de MeOH en DCM, para proporcionar el Compuesto B2 (66 mg, 0.15 mmol, 60 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 431.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 9.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.91 (d a, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.20 - 1.84 (m, 6H).

Ejemplo 7-2: ciclobutil(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol B8



Etapa 1: 4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído. A una solución agitada de 4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridina (2.00 g, 9.80 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se añadió bajo N_2 una solución de LDA en THF (1.0 M, 11.8 ml, 11.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 25 min antes de añadir DMF (0.79 g, 0.84 ml, 10.8 mmol) mediante una jeringa. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 18 min, luego se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (4 ml). La mezcla se dejó calentar a TA. Los volátiles se retiraron y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 a 20 % de MeOH en DCM, para proporcionar 4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído (1.60 g, 6.89 mmol, 70 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 232.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 10.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.48 (s, 1H).

Etapa 2: 6-cloro-4-ciclopropiltieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído. Una mezcla de 4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído (300 mg, 1.29 mmol), ácido ciclopropilborónico (111 mg, 1.29 mmol), acetato de paladio (II) (29.0 mg, 0.13 mmol), PCy_3 (72.5 mg, 0.26 mmol) y monohidrato de K_3PO_4 (1.042 g, 4.52 mmol) en tolueno (10 ml) y H_2O (1 ml) en un recipiente de reacción de microondas de 20 ml se purgó con N_2 durante 6 min. El recipiente se tapó y se sometió a irradiación de microondas a 95 °C durante 3 h. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 0 a 9 % de MeOH en DCM, para proporcionar 6-cloro-4-ciclopropiltieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído (105 mg, 0.44 mmol, 34 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 238.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 10.12 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.33 (tt, *J* = 5.0, 8.4 Hz, 1H), 1.34 - 1.30 (m, 2H), 1.03 - 0.99 (m, 2H). También se aisló una mezcla adicional de 6-cloro-4-ciclopropiltieno[2,3-*b*]piridin-2-

carbaldehído con 4-cloro-6-ciclopropiltieno[2,3-b]piridin-2-carbaldehído (60 mg) y se recogió en la Etapa 3.

Etapa 3: 4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído. Una mezcla de 6-cloro-4-ciclopropiltieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído con ácido 4-cloro-6-ciclopropiltieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído (60.0 mg, 0.25 mmol), (2-metil-*2H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)borónico (71.5 mg, 0.40 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (27.7 mg, 0.038 mmol) y K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) en un vial de microondas se purgó con N_2. El vial se tapó y se sometió a irradiación de microondas a 110 °C durante 1 h. La mezcla en bruta se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 0 a 12 % de MeOH en DCM, para dar el pico 1 y el pico 2. También se aisló una mezcla adicional de pico 1 y pico 2 (29 mg) y se recogió en la Etapa 4.

Pico 1: 6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-b]piridin-2-carbaldehído (28 mg, 0.084 mmol, 33 % de rendimiento. *m/z* (ESI): 335.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 10.13 (s, 1H), 9.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 2.41 (tt, *J* = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.4 - 1.3 (m, 2H), 1.1 - 1.0 (m, 2H).

Pico 2: 4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-b]piridin-2-carbaldehído (28 mg, 0.084 mmol, 33 % de rendimiento. *m/z* (ESI): 335.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 10.01 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.36 (s, 3H), 2.24 (ddd, *J* = 3.3, 4.7, 8.1 Hz, 1H), 1.3 - 1.2 (m, 2H), 1.2 - 1.1 (m, 2H).

Etapa 4: ciclobutil(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol. A una solución agitada de una mezcla de 4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído y 6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído (29.0 mg, 0.087 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C en una atmósfera de N_2 se le añadió una solución de bromuro de ciclobutilmagnesio en THF (0.5 M 0.87 ml, 0.43 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0.5 h y se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (1 ml). Los componentes volátiles se retiraron y la mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeOH del 0 al 15 % en DCM, para proporcionar el Compuesto B7 (3 mg) como el 2º pico de elución. El primer pico de elución se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/EtOH 3:1 de un 20 a un 100 % en heptano, para proporcionar el Compuesto B8 (7 mg). *m/z* (ESI): 391.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 8.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 2H), 4.85 (d a, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 2.8 - 2.7 (m, 1H), 2.2 - 1.3 (m, 7H) , 1.2 - 1.1 (m, 2H), 1.1 - 1.0 (m, 2H).

CONDICIONES ALTERNATIVAS EN REFERENCIA AL EJEMPLO 7-1:

(1) A una solución agitada del producto de la Etapa 4 (1 equiv.) en THF (8 ml) y MeOH (2 ml) a ta en una atmósfera de N_2 se le añadió borohidruro de sodio (13.5 mg, 0.36 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 0.5 h. Los volátiles se retiraron y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 3 a 20 % de MeOH en DCM, para proporcionar el producto.

(2) A una suspensión agitada del alcohol (1 equiv.) en DCM (3 ml) y THF (1 ml) a ta se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2.60 mg, 0.065 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a ta durante 15 min antes de añadir yodometano (4.62 mg, 0.033 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1.5 h. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 0 a 16 % de MeOH en DCM, para proporcionar el producto.

[3] **Etapa 1:** A una suspensión agitada del producto de la condición alternativa (5) (1 equiv.) en 4:1 de DCM/THF (0.01 M) a 0 °C se le añadió CSF (1 equiv.) seguido de (trifluorometil)trimetilsilano (1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min antes de dejarse calentar a ta y agitar durante 22 h. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeOH del 0 al 15 % en DCM, para proporcionar el producto.

(3) Continuó **la Etapa 2:** A una solución agitada del producto de la condición alternativa (3), Etapa 1 (1 equiv.) en THF (4 ml) a ta se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1.0 M, 1 ml, 1.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 0.5 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 0 a 20 % de MeOH en DCM, para proporcionar el producto.

[4] **Etapa 1:** A una solución agitada de 4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridina (2.50 g, 12.3 mmol) y dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio (II) (0.835 g, 1.225 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió una solución de bromuro de ciclobutilzinc en THF (0.5 M. 29.4 ml, 14.70 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 0-40 % 3:1 EtOAc/EtOH en heptano, para proporcionar 6-cloro-4-ciclobutiltieno[2,3-*b*]piridina (1.45 g, 6.49 mmol, 53 % de rendimiento).*m/z* (ESI): 224.1 $(M+H)^+$.

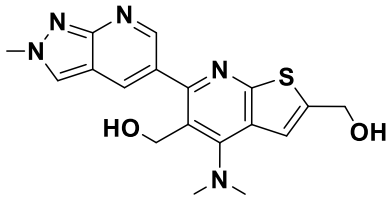
(4) Continuó **la Etapa 2:** A una solución agitada de 6-cloro-4-ciclobutiltieno[2,3-*b*]piridina (220 mg, 0.983 mmol) en THF (1.5 ml) a -78 °C en N_2 se le añadió una solución de *n*-butil-litio en THF (2.5 M, 0.472 ml, 1.180 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadir una suspensión de formaldehído (32.5 mg, 1.082 mmol) en THF (1.5 ml)

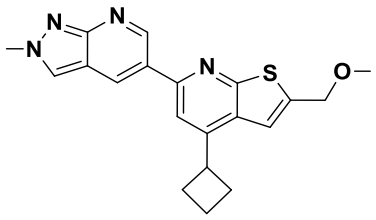
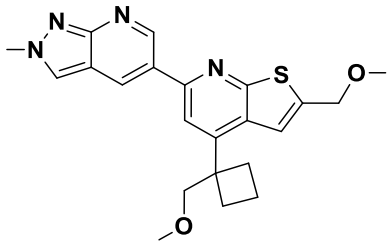
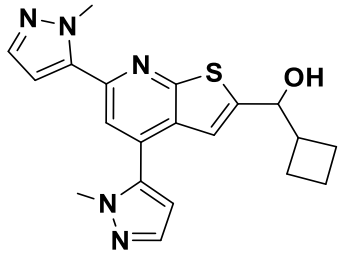
mediante una jeringa. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1.5 h antes de calentarse a ta y agitarse durante 30 min. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. frío, y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 0 a 10 % de MeOH en DCM, para proporcionar (6-cloro-4-ciclobutiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metanol en bruto (130 mg), que se recogió directamente. *m/z* (ESI): 254.0 $(M+1)^+$. Adicionalmente, también se aisló (1-(6-cloro-2-(hidroximetil)tieno[2,3-b]piridin-4-il)ciclobutil)metanol (45 mg).*m/z* (ESI): 284.0 $(M+1)^+$.

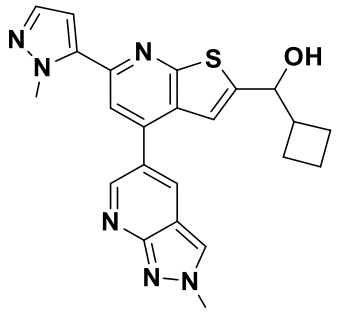
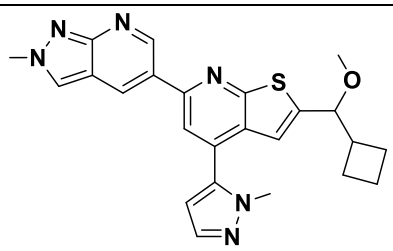
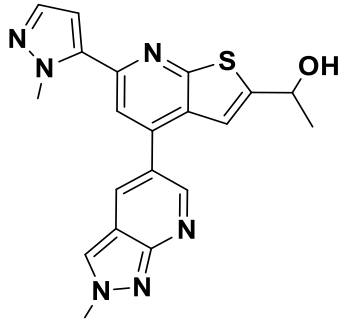
(5) A una suspensión agitada del producto de la Etapa 4 (1 equiv.) en 9:2 DCM/THF (0.015 M) a ta se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1.2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante 45 min. La mezcla en bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna, eluyendo con 0 a 14 % de MeOH en DCM, para proporcionar el producto.

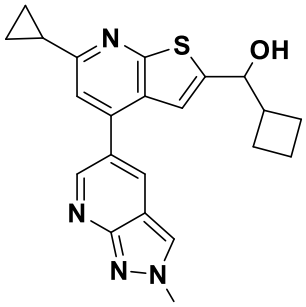
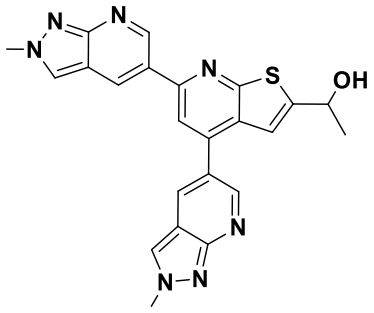
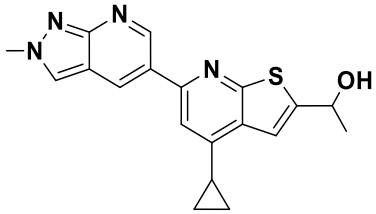
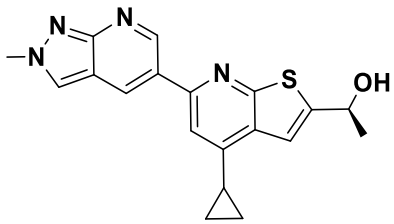
Los compuestos en la Tabla 7-1 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Grupo 7 anterior usando materiales de partida apropiados. Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o se describen en la sección de Productos intermedios anterior.

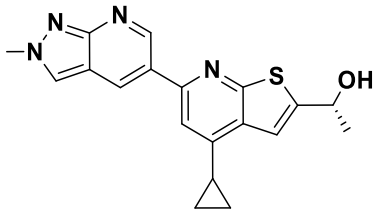
Tabla 7-1

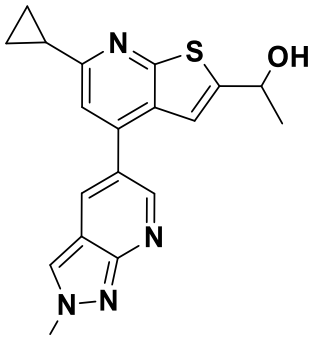
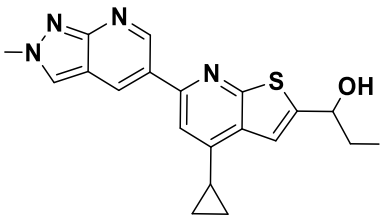
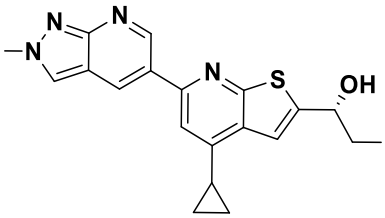
Ejemplo N.º	**Estructura química y nombre**	**LCMS: (ESI, ion +ve) *m/z*; RMN**	**Comentarios a la reacción**
A2	 (4-(dimetilamino)-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2,5-diil)dimetanol	370.0; RMN de ^1H (METANOL-d_4, 400 MHz) δ 8.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.87 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.30 (s, 3H), 3.25 (s, 6H)	El compuesto resultó de un producto minoritario aislado en la Etapa 1; Etapa 2 y 3: N/A; Se usó la condición alternativa (1);

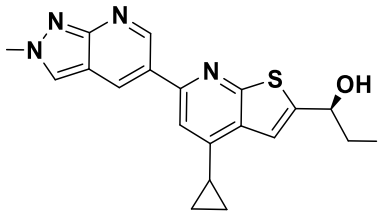
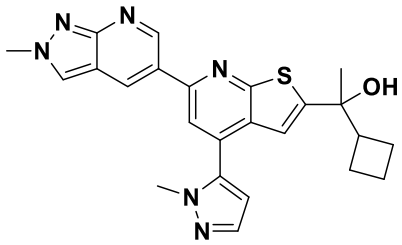
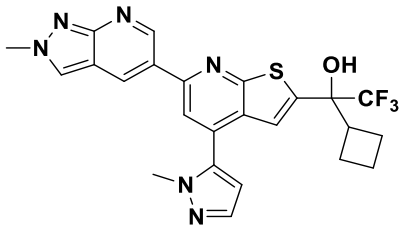
A3	 5-(4-ciclobutil-2-(metoximetil)tieno[2,3-b]piridin-6-il)-2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina	365.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.1 - 3.9 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.6 - 2.5 (m, 2H), 2.37 (dquin, *J* = 2.3, 9.3 Hz, 2H), 2.3 - 2.1 (m, 1H), 2.1 - 2.0 (m, 1H).	Se usó la condición alternativa (4) en lugar de las Etapas 1-3; se usó la condición alternativa (2) antes de la Etapa 4
A4	 5-(2-(metoximetil)-4-(1-(metoximetil)ciclobutil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina	409.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.30 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.7 - 2.5 (m, 4H), 2.3 - 2.1 (m, 1H), 2.0 - 1.9 (m, 1H).	Se usó la condición alternativa (4) en lugar de las Etapas 1-3; se usó la condición alternativa (2) antes de la Etapa 4
B1	 (4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(ciclobutil)metanol	380.2; RMN de ^{1}H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 7.65 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.6 - 7.5 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.8 - 2.7 (m, 1H), 2.2 - 2.1 (m, 2H), 2.0 - 1.9 (m, 4H)	Etapa 4: N/A

B3	 ciclobutil(4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	431.2; RMN de ^{1}H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (s,1H), 7.53 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.3 - 7.2 (m, 2H), 4.91 (d a, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.32 (s, 3H), 2.9 - 2.7 (m, 1H), 2.47 (s a, 1H), 2.2 - 1.8 (m, 6H)	
B4	 5-(2-(ciclobutil(metoxi)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina	445.2; RMN de ^{1}H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 9.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.4 - 4.3 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.8 - 2.6 (m, 1H), 2.2 - 2.0 (m, 2H), 2.0 - 1.8 (m, 4H)	Se usó la condición alternativa (2) después de la Etapa 4
B5	 1-(4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	391.0; RMN de ^{1}H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 9.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.3 - 5.2 (m, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.73 (s a, 1H), 1.70 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)	

B7	 ciclobutil(6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	391.2; RMN de ^{1}H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 9.32 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.95 (d a, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 2.9 - 2.7 (m, 1H), 2.4 - 2.2 (m, 2H), 2.2 - 1.9 (m, 6H), 1.3 - 1.2 (m, 2H), 1.0 - 1.0 (m, 2H)	
B10	 1-(4,6-bis(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	442.0; RMN de ^{1}H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 9.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.22 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.28 (s, 3H), 3.17 (s a, 1H), 1.67 (d a, *J* = 6.3 Hz, 3H)	Etapa 4: N/A
B11	 1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	351.2; RMN de ^{1}H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 9.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.25 (d a, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 2.61 (s a, 1H), 2.28 (tt, *J* = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.3 - 1.2 (m, 2H), 1.0 - 0.9 (m, 2H)	
B11S		351.2; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 9.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.1 -	Después de la Etapa 4, el producto se purificó por SFC;

	(1*S*)-1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	5.0 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.2 - 1.1 (m, 2H), 1.1 - 1.1 (m, 2H)	**Pico 2/SFC:** (S,S) Whelk-O1, 21 x 250 mm 5 µm; fase móvil: 55 % de CO_2: 45 % de MeOH (0.2 % de DEA, v/v) usando un caudal de 80 ml/min
B11R	 (1*R*)-1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	351.2; RMN de ^{1}H (CLOROFORMO-*d* con gotas de MeOH-*d4*, 400 MHz) δ 9.20 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.13 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.3 - 2.2 (m, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.2 - 1.1 (m, 2H), 1.0 - 0.9 (m, 2H)	Después de la Etapa 4, el producto se purificó por SFC; **Pico 1/SFC:** (S,S) Whelk-O1, 21 x 250 mm 5 µm; fase móvil: 55 % de CO_2: 45 % de MeOH (0.2 % de DEA, v/v) usando un caudal de 80 ml/min

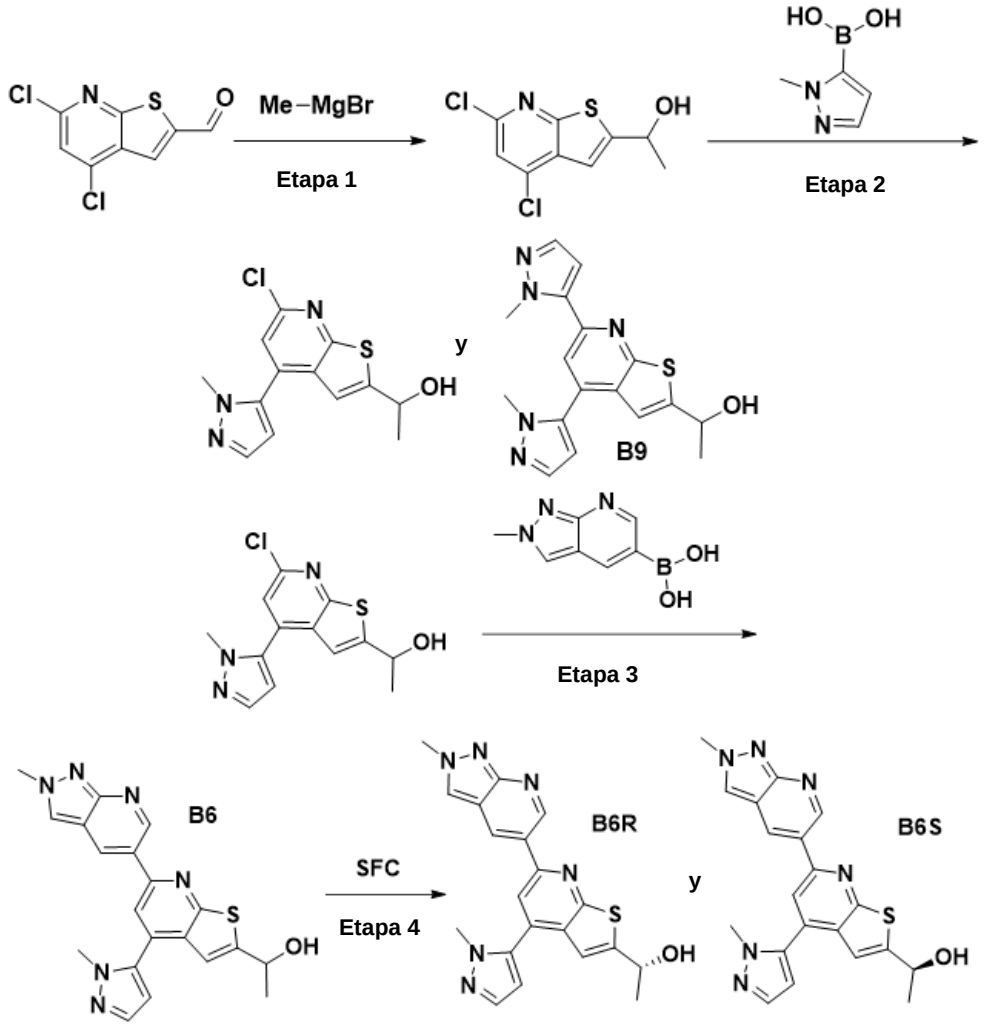
B12	 1-(6-ciclopropil-4-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	351.2; RMN de ^{1}H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.15 (2, 1H), 5.2 - 5.1 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 2.2 -2.1 (m, 2H), 1.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (dd, *J* = 2.3, 4.8 Hz, 2H), 1.08 (td, *J* = 3.0, 8.0 Hz, 2H)	
B13	 1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol	365.2; RMN de ^{1}H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 9.32 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.98 (t a, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 2.4 - 2.3 (m, 2H), 2.00 (quin, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.3 - 1.2 (m, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.0 - 1.0 (m, 2H)	
B13R	 (1*R*)-1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol	365.2; RMN de ^{1}H (CLOROFORMO-*d* con gotas de MeOH-d_4, 400 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.6 - 8.6 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.84 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 4.20 (s, 3H), 2.3 - 2.2 (m, 1H), 1.89 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.2 - 1.1 (m, 2H), 1.0 - 0.9 (m, 5H)	Después de la Etapa 4, el producto se purificó por SFC; **Pico 1/SFC:** Lux Cellulose-2, 2 x 25 cm 5 µm; Fase móvil: 55 % de CO_2: 45 % de MeOH (0.2 % de DEA, v/v)

			usando un caudal de 80 ml/min
B13S	 (1*S*)-1-(4-ciclopropil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propanol	365.2; RMN de ^{1}H (CLOROFORMO-*d* con gotas de MeOH-d_4, 400 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.6 - 8.6 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.85 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.3 - 2.2 (m, 1H), 2.0 - 1.8 (m, 2H), 1.2 - 1.1 (m, 2H), 1.0 - 0.9 (m, 5H)	Después de la Etapa 4, el producto se purificó por SFC; **Pico 2/SFC:** Lux Cellulose-2, 2 x 25 cm 5 µm; Fase móvil: 55 % de CO_2: 45 % de MeOH (0.2 % de DEA, v/v) usando un caudal de 80 ml/min
C23	 1-ciclobutil-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	445.2; RMN de ^{1}H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 9.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.9 - 2.7 (m, 1H), 2.2 - 2.0 (m, 4H), 1.9 - 1.8 (m, 3H), 1.58 (s, 3H)	Se usó la condición alternativa (5) seguido de una adición de Grignard adicional de una forma análoga a la de la Etapa 2
C24		499.2; RMN de ^{1}H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 9.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, *J* =	Se usó la condición alternativa (3)

	1-ciclobutil-2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol	1.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.3 - 3.1 (m, 1H), 2.98 (s a, 1H), 2.3 -2.2 (m, 1H), 2.1 - 1.9 (m, 3H), 1.8 - 1.7 (m, 2H) RMN de ^{19}F (CLOROFORMO-*d*, 376 MHz) δ -78.24 (s, 3F)	

Grupo 8

Ejemplo 8-1: (*R*)-1-(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)tieno[2,3-b]piridin-2-il)etanol B6R; (*S*)-1-(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)tieno[2,3-b]piridin-2-il)etanol B6S



Etapa 1: 1-(4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etan-1-ol. A una solución agitada de 4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído (1.95 mg, 8.40 mmol) en THF (40 ml) y DCM (40 ml) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (3.0 M, 5.6 ml, 16.8 mmol) a través de una jeringa. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min y luego se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (4 ml) a 0 °C. La mezcla se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 0 a 20 % de MeOH en DCM, para proporcionar 1-(4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etan-1-ol (1.78 g, 7.17 mmol, 85 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 248.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.35 (s,

1H), 7.24 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.21 (d a, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.26 (d a, *J* = 1.5 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

Etapa 2: 1-(6-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[*2,3-b*]piridin-2-il)etan-1-ol. Una mezcla de 1-(4,6-diclorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etan-1-ol (577 mg, 2.33 mmol), (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)boranodiol (302 mg, 2.40 mmol), cataCXium A Pd G3 (169 mg, 0.23 mmol) y monohidrato de K_3PO_4 (1.61 mg, 6.98 mmol) en THF (12.0 ml) y H_2O (2.0 ml) en un vial de microondas se purgó con N_2 durante 5 min, se tapó y se sometió a irradiación de microondas a 68 °C durante 75 min. Los volátiles se retiraron y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 0 % a 20 % de MeOH en DCM, para proporcionar 1-(6-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etan-1-ol (425 mg). *m/z* (ESI): 294.0 (M+H)+. Adicionalmente, se aislaron 25.5 mg de Compuesto B9 (1-(4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol). *m/z* (ESI): 340.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 7.64 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.22 (quin, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.59 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

Etapa 3: 1-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etan-1-ol. Esta reacción se dispuso por duplicado. Se preparó una mezcla de 1-(6-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etan-1-ol (625 mg, 2.13 mmol), ácido (2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)borónico (602 mg, 3.40 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (234 mg, 0.32 mmol) y K_2CO_3 (882 mg, 6.38 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y H_2O (1.5 ml) en un vial de microondas, se purgó con N_2 durante 5 min. El vial se tapó y se sometió a irradiación de microondas a 105 °C durante 1.5 h. La mezcla en bruto se concentró, se combinó con la reacción por duplicado y se purificó directamente mediante cromatografía en columna, eluyendo con 0 a 20 % de MeOH en DCM. El producto resultante se trituró con EtOAc/heptano para proporcionar el Compuesto B6 (718 mg). *m/z* (ESI): 391.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) δ 9.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.3 - 5.2 (m, 1H), 4.37 (s, 3H), 4.36 (s, 3H), 2.95 (s a, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

Etapa 4: Separación por SFC. La muestra se purificó mediante SFC usando una columna Chiralcel OJ, 21 x 250 mm 5 µm, con una fase móvil de 40 % de EtOH con 0.2 % de DEA con un caudal de 100 ml/min para generar el pico 1 y el pico 2.

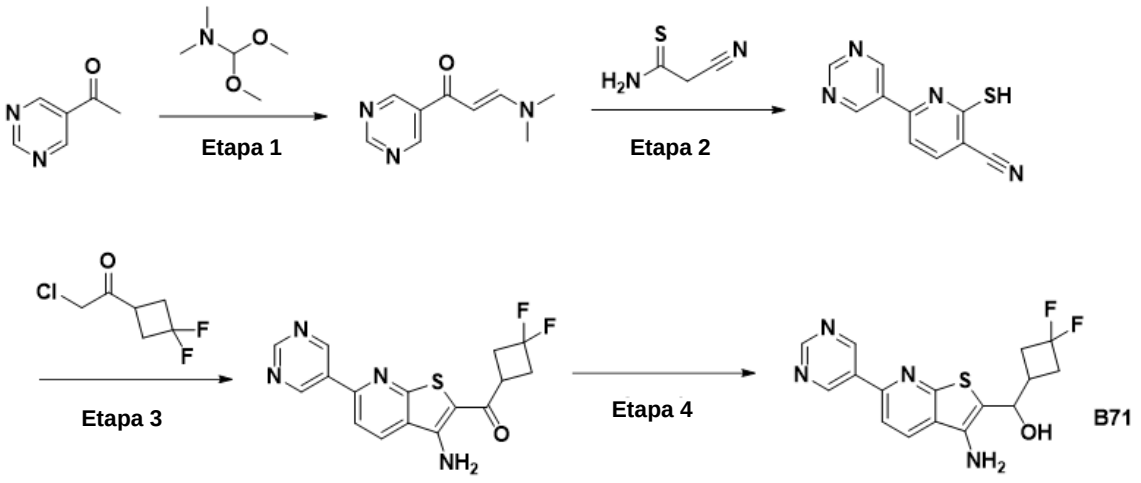
Pico 1: B6R. El Pico 1 se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna, eluyendo con 2 a 20 % de MeOH en DCM. Luego, el producto resultante se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 15 a 95 % de ACN en H_2O (TFA al 0.1 %). Esta sal de TFA resultante se disolvió en MeOH/DCM y a esta solución

se le añadió NH_4OH ac. (0.8 ml). La mezcla resultante se vertió a través de un lecho de Na_2SO_4 y se purificó directamente mediante cromatografía en columna, eluyendo con 1 a 20 % de MeOH en DCM, para proporcionar el Compuesto B6R (260 mg). *m/z* (ESI): 391.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 9.44 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 1H), 5.86 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.21 - 5.00 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

Pico 2: B6S. El pico 2 se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna, eluyendo con 2 a 20 % de MeOH en DCM, para proporcionar el Compuesto B6S (310 mg). *m/z* (ESI): 391.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 9.45 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.08 (quin, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

Grupo 9

Ejemplo 9-1: (3-amino-6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol B71



Etapa 1: (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(pirimidin-5-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 1-(pirimidin-2-il)etan-1-ona (5.00 g, 40.9 mmol) en IPA se le añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (7.32 g, 61.4 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Se añadió MTBE a la solución de reacción para precipitar sólidos. El sólido se filtró para proporcionar (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(pirimidin-5-il)prop-2-en-1-ona (3.50 g, 19.75 mmol, 48 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 7.82 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.91 (d a, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

Etapa 2: 2-mercapto-6-(pirimidin-5-il)nicotinonitrilo. A una solución de 2-cianoetanotioamida (0.848 g, 8.46 mmol) y DABCO (0.317 g, 2.82 mmol) en EtOH (10 ml) se

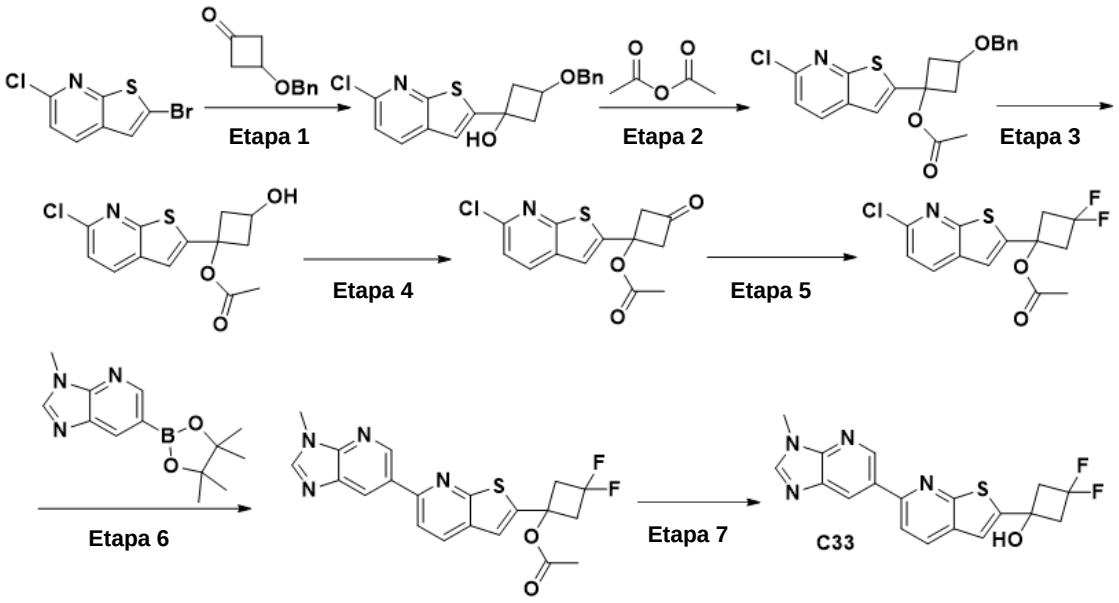
añadió (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(pirimidin-5-il)prop-2-en-1-ona (1.00 g, 5.64 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Se añadió MTBE (100 ml) a la mezcla de reacción. El producto se recogió por filtración y la torta del filtro se secó a presión reducida para obtener 2-mercapto-6-(pirimidin-5-il)nicotinonitrilo (900 mg, 4.20 mmol, 74 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H).

Etapa 3: (3-amino-6-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona. A una solución de 2-mercapto-6-(pirimidin-5-il)nicotinonitrilo (330 mg, 1.54 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió KOH (108 mg, 1.93 mmol). La solución se agitó a 20 °C durante 12 h, luego se añadió 2-cloro-1-(3,3-difluorociclobutil)etan-1-ona (260 mg, 1.54 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 100 %, para proporcionar (3-amino-6-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (180 mg, 0.52 mmol, 40.5 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 3.51 (dt, *J* = 3.1, 8.3 Hz, 1H), 2.92 (dd a, *J* = 8.4, 15.6 Hz, 4H).

Etapa 4: (3-amino-6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol. A una mezcla de (3-amino-6-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (180 mg, 0.52 mmol) en THF (2 ml) se le añadió $NaBH_4$ (59.0 mg, 1.56 mmol) lentamente a 0 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O y se extrajo con EtOAc (3 × 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 %-100 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar el producto en bruto. El producto se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa, eluyendo con una fase móvil de 5 %-95 % de ACN en H_2O (0.1 % de HCOOH), para proporcionar el Compuesto B71 (4.1 mg, 0.012 mmol, 2.3 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 349.3 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.90 (*J* = 4.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.11 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 5H).

Grupo 10

Ejemplo 10-1: 3,3-difluoro-1-(6-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol C33



Etapa 1: 3-(benciloxi)-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutan-1-ol. A una solución de 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (5 g, 20.12 mmol) y 3-(benciloxi)ciclobutan-1-ona (8.86 g, 50.3 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota una solución de *n*-butil-litio en hexanos (2.5 M, 20.12 ml, 50.3 mmol) y la masa de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Luego, la mezcla se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc (200 ml × 3), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 30 % en éter de petróleo, para obtener 3-(benciloxi)-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutan-1-ol (3 g, 8.67 mmol, 43 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 346.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.45 (m, 6H), 6.46 (s, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 2.86 - 2.82 (m, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 2H).

Etapa 2: Acetato de 3-(benciloxi)-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo. A una solución de 3-(benciloxi)-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutan-1-ol (3 g, 8.67 mmol) en DCM (90 ml) a 0 °C se le añadió anhídrido acético (4.09 ml, 43.4 mmol), Et_3N (2.418 ml, 17.35 mmol) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (0.212 g, 1.74 mmol). La masa de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 2 h, y luego la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (200 ml), se extrajo con DCM (200 ml × 3) y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante

cromatografía, eluyendo con un gradiente de 0 % a 8 % de EtOAc en hexano para proporcionar acetato de 3-(benciloxi)-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo (2.7 g, 6.96 mmol, 80 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 388.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.32 - 3.09 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

Etapa 3: Acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutilo. A una solución de acetato de 3-(benciloxi)-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo (2.6 g, 6.70 mmol) en DCM (104 ml) a 0 °C se le añadió $TiCl_4$ (20 % p/p en DCM, 16 ml, 33.5 mmol). La masa de reacción se calentó a ta y se agitó durante 4 h. Luego, la mezcla se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ ac. sat., se extrajo con EtOAc, se filtró y se lavó con H_2O. La solución se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo usando una fase móvil de EtOAc al 50 % en éter de petróleo, para obtener acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutilo (0.8 g, 2.69 mmol, 40 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 297.9 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 5.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.04 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

Etapa 4: Acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-oxociclobutilo. A una solución de acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutilo (0.9 g, 3.02 mmol) en EtOAc (36.0 ml) se le añadió IBX (2.54 g, 9.07 mmol) a ta. La reacción se agitó a 65 °C durante 16 h. Luego, la reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-oxociclobutilo bruto (0.9 g, 2.92 mmol, 97 % de rendimiento), que se usó directamente para la siguiente etapa. *m/z* (ESI): 296.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 2.11 (s, 3H).

Etapa 5: Acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutilo. A una solución de acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-oxociclobutilo (0.8 g, 2.71 mmol) en DCM (32.0 ml) se le añadió una solución de DAST (1.07 ml, 8.12 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C. Luego, la reacción se calentó a ta y se agitó durante 20 h. Después de esto, la reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ ac. sat., se extrajo con DCM (200 ml × 3), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo usando una fase móvil de EtOAc al 30 % en éter de petróleo, para obtener acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutilo (0.4 g, 1.26 mmol, 47 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 318.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.38 (m, 4H), 2.08 (s, 3H).

Etapa 6: Acetato de 3,3-difluoro-1-(6-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo. Una solución de acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutilo (0.1 g, 0.32 mmol), 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.122 g, 0.47 mmol) y K_2CO_3 (0.130 g, 0.94 mmol) en 1,4-dioxano (3.60 ml) y H_2O (0.40 ml) se agitó y se purgó con gas N_2 durante 5 min. Después de la purga, se añadió Pd(dppf)Cl_2 (0.023 g, 0.031 mmol) y la reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se lavó con EtOAc (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar acetato de 3,3-difluoro-1-(6-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo bruto (0.15 g, 0.29 mmol, 93 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ESI): 415.2 $(M+H)^+$.

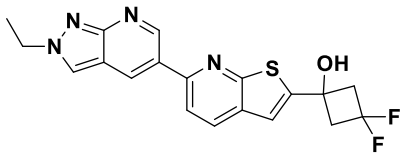
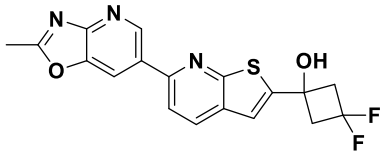
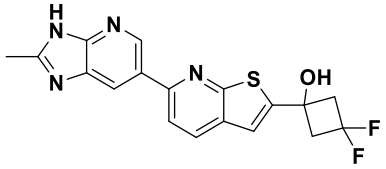
Etapa 7: 3,3-difluoro-1-(6-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol. A una solución de acetato de 3,3-difluoro-1-(6-(3-metil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo (0.15 g, 0.36 mmol) en MeOH (4.50 ml) y H_2O (0.45 ml) se le añadió K_2CO_3 (0.150 g, 1.09 mmol) a ta, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después, la solución se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc, se filtró y se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente lineal de 5 %-95 % (0.1 % de NH_3) H_2O en ACN con un caudal de 15 ml/min, para proporcionar el Compuesto C33 (0.078 g, 0.210 mmol, 58 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 373.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.24 (td, *J* = 11.6, 9.5, 3.8 Hz, 2H), 3.06 (td, *J* = 14.2, 12.0 Hz, 2H).

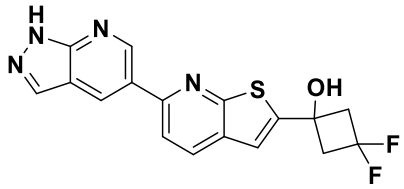
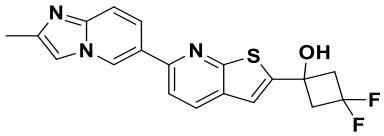
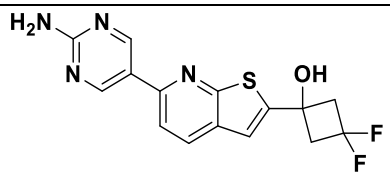
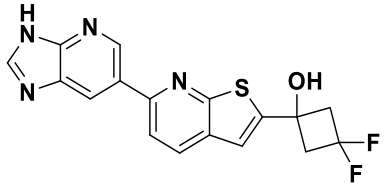
Condiciones alternativas:

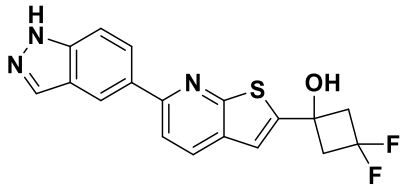
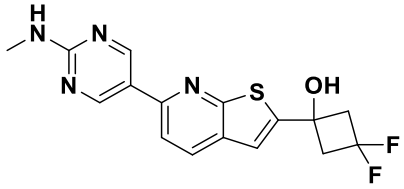
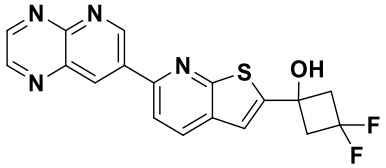
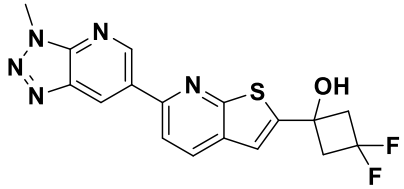
(1) En la Etapa 6, se usó SPhos Pd G3 como catalizador en lugar de Pd(dppf)Cl_2

Los compuestos en la Tabla 10-1 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Grupo 10, usando materiales de partida apropiados (por ejemplo, aldehído/cetonas y ésteres borónicos). Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o se describen en la sección de Productos intermedios anterior.

Tabla 10-1

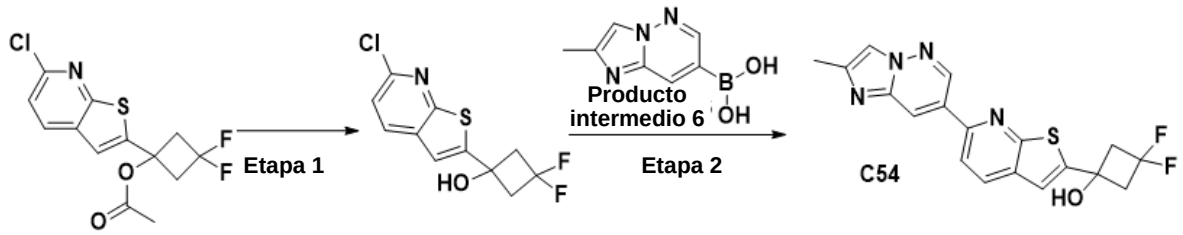
Ejemplo N.º	Estructura química y nombre	LCMS: (ESI, ion +ve) *m/z*; RMN	Comentarios a la reacción
C32	 1-(6-(2-etil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutanol	387.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.53 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.24 (dd, *J* = 13.4, 9.6 Hz, 2H), 3.06 (q, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)	
C34	 3,3-difluoro-1-(6-(2-metil[1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	374.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 3.06 (q, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H)	
C35	 3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	373.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 3.05 (q, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H)	

C36	 3,3-difluoro-1-(6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	359.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 13.81 (s, 1H), 9.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.24 (ddt, *J* = 14.9, 9.1, 4.4 Hz, 2H), 3.15 - 2.95 (m, 2H)	
C37	 3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	372.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (dd, *J* = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 3.13 - 2.94 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H)	
C38	 1-(6-(2-amino-5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutanol	335.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.23 (td, *J* = 13.5, 9.4 Hz, 2H), 3.04 (q, *J* = 13.6 Hz, 2H)	
C41	 3,3-difluoro-1-(6-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	359.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.05 (td, *J* = 14.2, 11.7 Hz, 2H)	

C42	 3,3-difluoro-1-(6-(1*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	358.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.20 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.29 - 8.12 (m, 3H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.23 (dd, *J* = 13.7, 9.8 Hz, 2H), 3.05 (q, *J* = 13.6 Hz, 2H)	
C43	 3,3-difluoro-1-(6-(2-(metilamino)-5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	349.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.23 (td, *J* = 13.4, 9.3 Hz, 2H), 3.04 (q, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.89 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H)	
C47	 3,3-difluoro-1-(6-(pirido[2,3-*b*]pirazin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	371.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.27 - 9.11 (m, 3H), 8.42 (s, 2H), 7.54 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.27 (t, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.08 (q, *J* = 13.8 Hz, 2H)	
C51	 3,3-difluoro-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	374.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.25 (dd, *J* = 13.8, 9.9 Hz, 2H), 3.07 (q, *J* = 13.6 Hz, 2H)	Se usó la condición alternativa (1)

Grupo 11

Ejemplo 11-1: 3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol C54

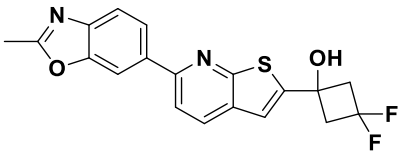
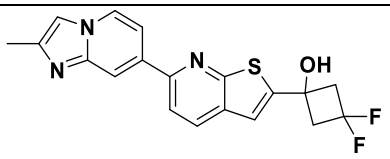
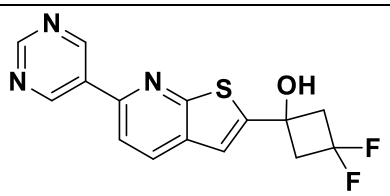


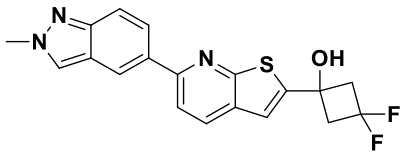
Etapa 1: 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol. A una solución de acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutilo (0.5 g, 1.57 mmol) en MeOH (15.00 ml) y H_2O (1.50 ml) a ta se le añadió K_2CO_3 (0.652 g, 4.72 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. Después, la solución se concentró a presión reducida, se diluyó con H_2O (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol bruto (0.4 g, 1.16 mmol, 74 % de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ESI): 276.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 3.04 (td, *J* = 14.2, 12.0 Hz, 2H).

Etapa 2: 3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutan-1-ol. Una solución agitada de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol en bruto (0.15 g, 0.54 mmol), Producto intermedio 6 (0.106 g, 0.60 mmol) y K_2CO_3 (0.226 g, 1.63 mmol) en 1,4-dioxano (5.40 ml) y H_2O (0.60 ml) se purgó con gas N_2 durante 5 min. Después de la purga, se añadió SPhos-Pd G3 (0.042 g, 0.054 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente lineal de (0.1 % de NH_3)H_2O:ACN y un caudal de 15 ml/min, para proporcionar el Compuesto C54 (0.096 g, 0.26 mmol, 47 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 373.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 3.06 (q, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

Los compuestos en la Tabla 11-1 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Grupo 11, usando materiales de partida apropiados (por ejemplo, aldehído/cetonas y ésteres borónicos). Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o se describen en la sección de Productos intermedios anterior.

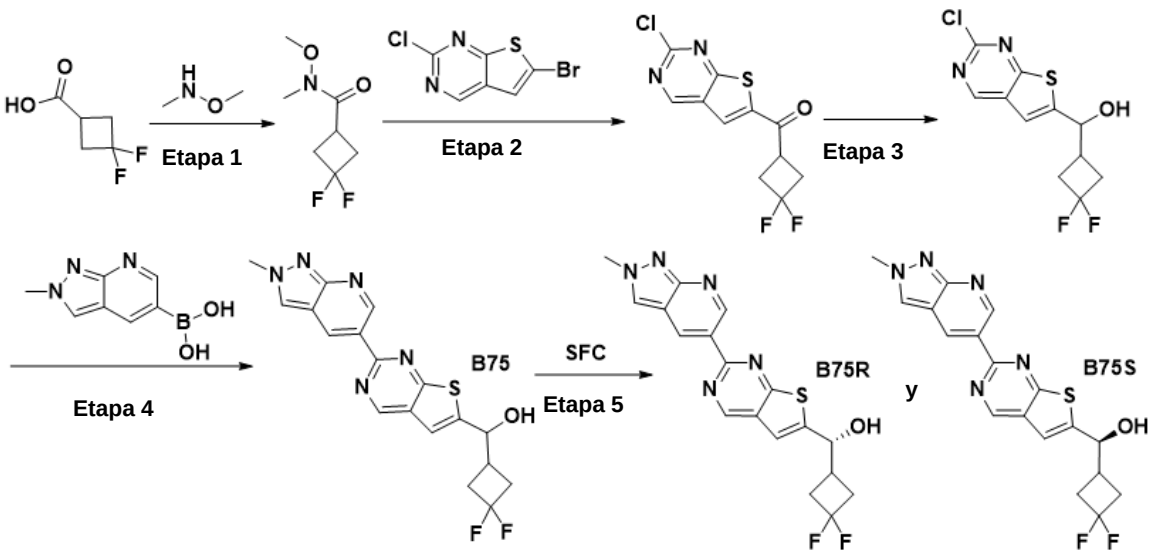
Tabla 11-1

Ejemplo N.º	Estructura química y nombre	LCMS: (ESI, ion +ve) *m/z*; RMN	Comentarios a la reacción
C39	 3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-1,3-*b*enzoxazol-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	373.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.05 (q, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H)	
C44	 3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	372.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.33 - 8.22 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.24 (dd, *J* = 13.7, 9.8 Hz, 2H), 3.06 (dt, *J* = 20.6, 13.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)	Se usó el Producto intermedio 7
C46	 3,3-difluoro-1-(6-(5-pirimidinil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	320.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 9.27 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 12.7, 7.3, 3.6 Hz, 2H), 3.06 (td, *J* = 14.4, 12.1 Hz, 2H)	

C49	 3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	372.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 8.14 - 7.99 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.05 (q, *J* = 13.5, 13.1 Hz, 2H)	

Grupo 12

Ejemplo 12-1: (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)metanol B75R; (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)metanol B75S



Etapa 1: 3,3-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida. A un matraz se le añadieron ácido 3,3-difluorociclobutano-1-carboxílico (1.00 g, 7.35 mmol), diisopropilamina (6.42 ml, 36.7 mmol), HATU (8.38 g, 22.04 mmol) y clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (2.150 g, 22.04 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con DCM (2 × 10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 1 % a 30 % en hexano,

para proporcionar 3,3-difluoro- *N*-metoxi-*N* -metilciclobutano-1-carboxamida (0.6 g, 3.35 mmol, 46 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 180.1 $(M+H)^+$.

Etapa 2: (2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona. Una solución de 6-bromo-2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (1 g, 4.01 mmol) y 3,3-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida (1.436 g, 8.02 mmol) en THF (20 ml) se agitó a -78 °C durante 10 min. Luego, a la misma temperatura, se añadió *n*-butil-litio (2.5 M en hexanos, 4.01 ml, 10.02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (20 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 1 % a 40 % de EtOAc en hexano, para proporcionar (2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (290 mg, 0.90 mmol, 23 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 289.2 $(M+H)^+$.

Etapa 3: (2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol. Se enfrió una solución de (2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (300 mg, 1.04 mmol) en THF (9 ml) y EtOH (1 ml) a -78 °C y se añadió $NaBH_4$ (79 mg, 2.08 mmol). Luego, la reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 ml), se concentró y se diluyó con H_2O (10 ml). Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 25 ml), se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 1 % a 60 % de EtOAc en hexano, para proporcionar (2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (200 mg, 0.69 mmol, 66 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 291.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 4H).

Etapa 4: (3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)metanol. A una solución de (2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (250 mg, 0.86 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H_2O (2 ml) se le añadió ácido (2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)borónico (198 mg, 1.12 mmol) y K_2CO_3 (357 mg, 2.58 mmol), y la mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min. Luego, se añadió SPhos Pd G3 (671 mg, 0.86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. Luego, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar material en bruto. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con 0 % a 70 % de H_2O (0.1 % de NH_3):ACN, para proporcionar el Compuesto B75 (250 mg, 0.65 mmol, 75 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 388.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59

(s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 5H).

Etapa 5: Purificación de SFC. La muestra se purificó mediante SFC usando una columna Cellulose-SZ 250 x 4.6 mm, 5 µm con una fase móvil de 50 % de (1:1) IPA:ACN en CO_2 con un caudal de 4.0 ml/min para generar el pico 1 y el pico 2.

Pico 1: B75R. (100 mg, 0.26 mmol, 40 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 388.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d6) δ 9.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 5H).

Pico 2: B75S. (70 mg, 0.18 mmol, 28 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 388.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d6) δ 9.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 5H).

CONDICIONES ALTERNATIVAS:

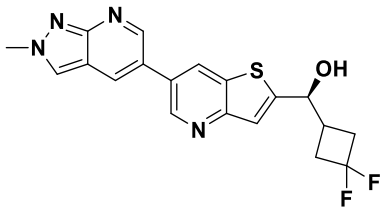
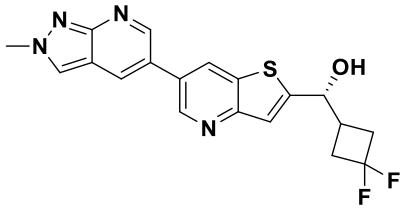
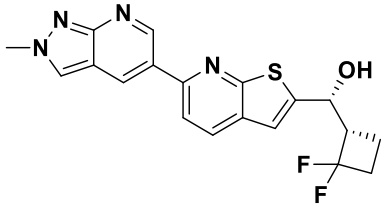
(1) Después de la Etapa 3: A una solución agitada a ta del producto de la Etapa 3 (0.483 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (0.121 g, 0.725 mmol) y trifenilfosfina (0.190 g, 0.725 mmol) en THF (8.40 ml) se añadió una solución de azodicarboxilato de dietilo (0.115 ml, 0.725 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h. La masa de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 10 % en éter de petróleo, para proporcionar el producto.

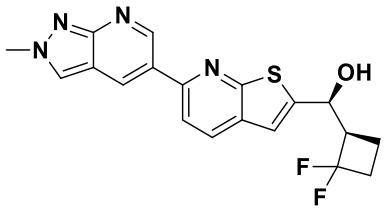
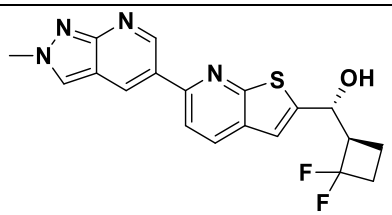
(2) Antes de la Etapa 4: A una solución agitada a 0 °C del producto de la Condición alternativa (1) (0.160 mmol) en metanol (3.5 ml) se añadió hidróxido de sodio (0.013 g, 0.319 mmol) en agua (0.1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La masa de reacción se concentró para proporcionar material en bruto. El material en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se concentró para proporcionar el producto.

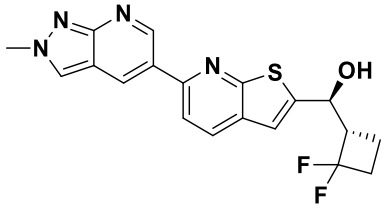
(3) La Etapa 2 se realizó en tolueno en lugar de THF.

Los compuestos en la Tabla 12-1 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Grupo 12, usando materiales de partida apropiados (por ejemplo, aldehído/cetonas y ésteres borónicos). Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o se describen en la sección de Productos intermedios anterior.

Tabla 12-1

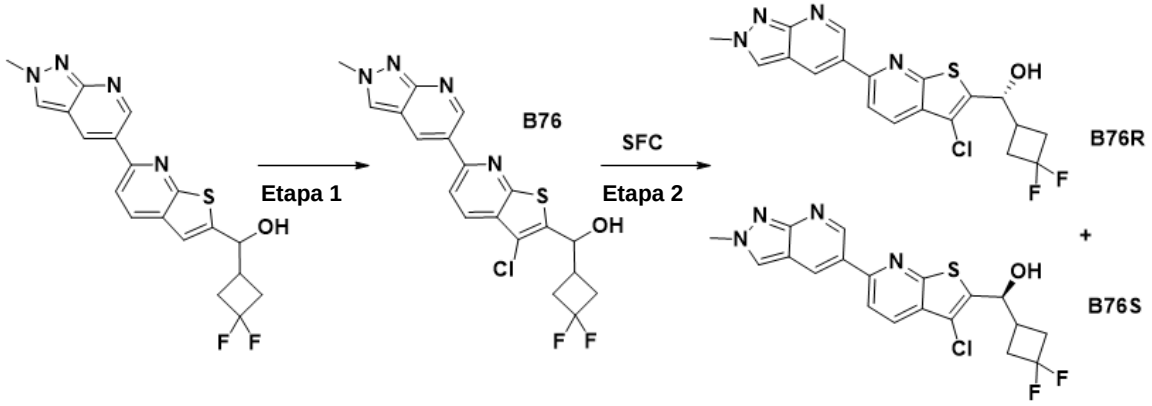
Ejemplo N.º	Estructura química y nombre	LCMS: (ESI, ion +ve) *m/z*; RMN	Comentarios a la reacción
B78S	 (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol	387.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 - 8.98 (m, 2H), 8.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 5H)	**Pico 1/SFC:** Chiralpak IC-3, 250×4.6 mm 3 µm; Fase móvil: 40 % de (1:1) MeOH: ACN en CO_2 usando un caudal de 5.0 ml/min.
B78R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol	387.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 - 8.98 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 5H)	**Pico 2/SFC:** Chiralpak IC-3, 250×4.6 mm 3 µm; Fase móvil: 40 % de (1:1) MeOH: ACN en CO_2 usando un caudal de 5.0 ml/min.
B94RS	 (*R*)-((1*S*)-2,2-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	387.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.27 - 3.06 (m, 1H), 2.50 - 2.46 (m, 2H), 1.98	Se usaron las condiciones alternativas (1), (2) y (3); Se llevó a cabo SFC después de la Etapa 2; **Pico 2/SFC:**

		(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H)	Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 40 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min
B94SR	 (*S*)-((1*R*)-2,2-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	387.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.17 (m, *J* = 16.7, 10.5, 6.2 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H)	Se usaron las condiciones alternativas (1), (2) y (3); Se llevó a cabo SFC después de la Etapa 2; **Pico 1/SFC:** Chiralpak IG 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 40 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 150 ml/min
B94RR	 (*R*)-((1*R*)-2,2-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	387.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.12 (q, *J* =	Se usó la condición alternativa (3); SFC se realizó después de la Etapa 3; **Pico 2/SFC:** Chiralcel OJ-H 250 x 30 mm;

		11.1 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 1.71 (m, *J* = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 1.57 (q, *J* = 9.5 Hz, 1H)	Fase móvil: 15 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 100 ml/min
B94SS	 (*S*)-((1*S*)-2,2-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	387.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.11 - 4.96 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.11 (m, *J* = 21.5, 10.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.27 (m, 2H), 1.71 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 1.56 (p, *J* = 9.8 Hz, 1H)	Se usó la condición alternativa (3); SFC se realizó después de la Etapa 3; **Pico 1/SFC:** Chiralcel OJ-H 250 x 30 mm; Fase móvil: 15 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 100 ml/min

Grupo 13

Ejemplo 13-1: (*R*)-(3-cloro-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol B76R; (*S*)-(3-cloro-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol B76S



Etapa 1: (3-cloro-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol, B76. A una solución de (3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol (1.00 g, 2.59 mmol) en ácido acético (50.0 ml) se le añadió *N*-clorosuccinimida (0.415 g, 3.11 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con H_2O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ ac. sat. (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el material en bruto. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente lineal de (0.1 % de NH_3) H_2O:ACN y un caudal de 15 ml/min, para proporcionar (3-cloro-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (0.25 g, 0.59 mmol, 23 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 421.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 4H).

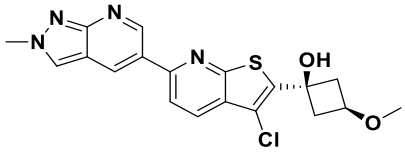
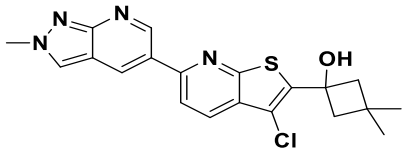
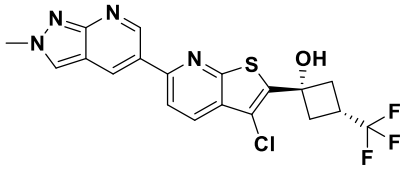
Etapa 2: Purificación de SFC. La muestra se purificó por SFC usando una columna Chiralcel OJ-H 250 x 30 mm, 5 µm, con una fase móvil de 40 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 y usando un caudal de 120 ml/min para proporcionar el pico 1 y el pico 2.

Pico 1: B76S (70 mg, 0.17 mmol, 35 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 421.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 4H).

Pico 2: B76R (60 mg, 0.14 mmol, 30 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 421.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 4H).

Los compuestos en la Tabla 13-1 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Grupo 13, usando materiales de partida apropiados (por ejemplo, aldehído/cetonas y ésteres borónicos). Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o se describen en la sección de Productos intermedios anterior.

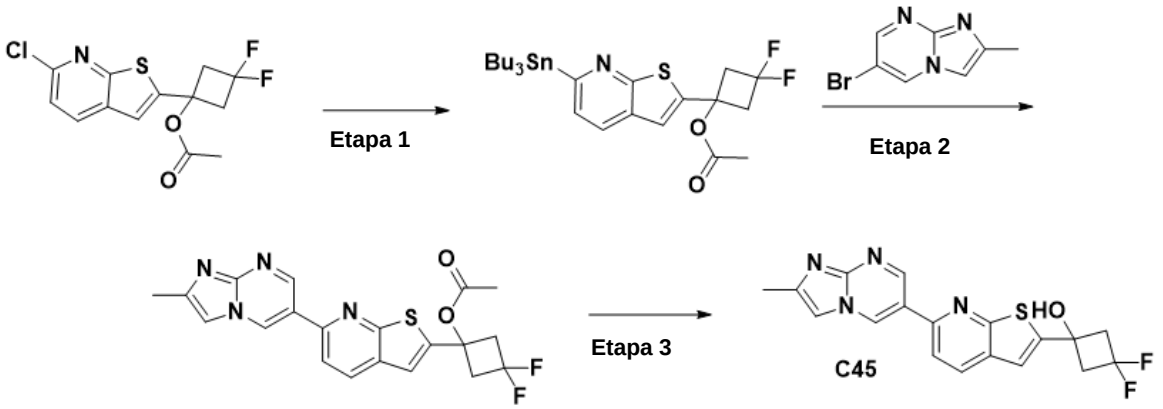
Tabla 13-1

Ejemplo N.º	**Estructura química y nombre**	**LCMS: (ESI, ion +ve) *m/z*; RMN**	**Comentarios a la reacción**
C69C	 *cis*-1-(3-cloro-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-metoxiciclobutanol	401.2; RMN de ^1H (400 MHz,) δ 9.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.28 - 8.16 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.86 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.23 - 3.07 (m, 5H), 2.47 - 2.34 (m, 2H)	
C73	 1-(3-cloro-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-dimetilciclobutanol	399.2; RMN de ^1H (400 MHz,) δ 9.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)	
C75C		439.0; RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.07	

	cis-1-(3-cloro-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	(ddd, *J* = 11.4, 8.7, 2.6 Hz, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 2H)	

Grupo 14

Ejemplo 14-1: 3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol C45



Etapa 1: Acetato de 3,3-difluoro-1-(6-(tributilestannil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo. A un tubo sellado de 50 ml se añadió acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutilo (0.3 g, 0.94 mmol), cloruro de litio (0.240 g, 5.67 mmol) y 1,1,1,2,2,2-hexabutildiestannano (0.657 g, 1.13 mmol) en 1,4-dioxano (9.00 ml) a ta. La mezcla se desgasificó con gas N_2 durante 5 min, seguido de la adición de PCy_3 (0.026 g, 0.094 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0.043 g, 0.047 mmol) a ta. La reacción se calentó a 120 °C durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente 5 %-10 % de EtOAc en hexano, para proporcionar acetato de 3,3-difluoro-1-(6-(tributilestannil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo (0.25 g, 0.44 mmol, 46 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 574.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 3.59 - 3.32 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.69 - 1.44 (m, 6H), 1.37 - 1.29 (m, 6H), 1.21 - 1.07 (m, 6H), 0.91 - 0.81 (m, 9H).

Etapa 2: Acetato de 3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo. Una solución agitada de acetato de 3,3-difluoro-1-(6-(tributilestannil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo (0.175 g, 0.31 mmol) y 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidina (0.05 g, 0.24 mmol) en DMF (3.00 ml) se purgó con gas N_2 durante 5 min. Después de la purga, se añadió cloruro de 1,4-bis(difenilfosfino) butanopaladio (II) (0.014 g, 0.024 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. Después, la mezcla se

inactivó mediante la adición de H_2O (50 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml × 3), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar acetato de 3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo bruto (0.03 g, 0.072 mmol, 31 % de rendimiento), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ESI): 415.0 $(M+H)^+$.

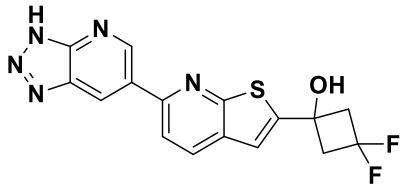
Etapa 3: 3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol. A una solución de acetato de 3,3-difluoro-1-(6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo bruto (0.3 g, 0.72 mmol) en MeOH (9.00 ml) y H_2O (0.90 ml) se le añadió K_2CO_3 (0.300 g, 2.17 mmol) a ta, y la reacción se agitó durante 1 h. Después, la solución se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc, se filtró, se lavó con EtOAc (50 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente lineal de (NH_3 al 0.1 %) de H_2O:ACN con un caudal de 15 ml/min, para proporcionar el Compuesto C45 (0.03 g, 0.081 mmol, 11 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 373.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.24 (dd, *J* = 13.5, 9.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

Condiciones alternativas:

(1) Desprotección: Después de la Etapa 2, en donde se usó el Producto intermedio 4, a una solución agitada del producto de la Etapa 2 (0.38 mmol) en THF (16.0 ml), se añadió HCl al 36 % (5 ml, 59.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Después, la masa de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ ac. sat. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado.

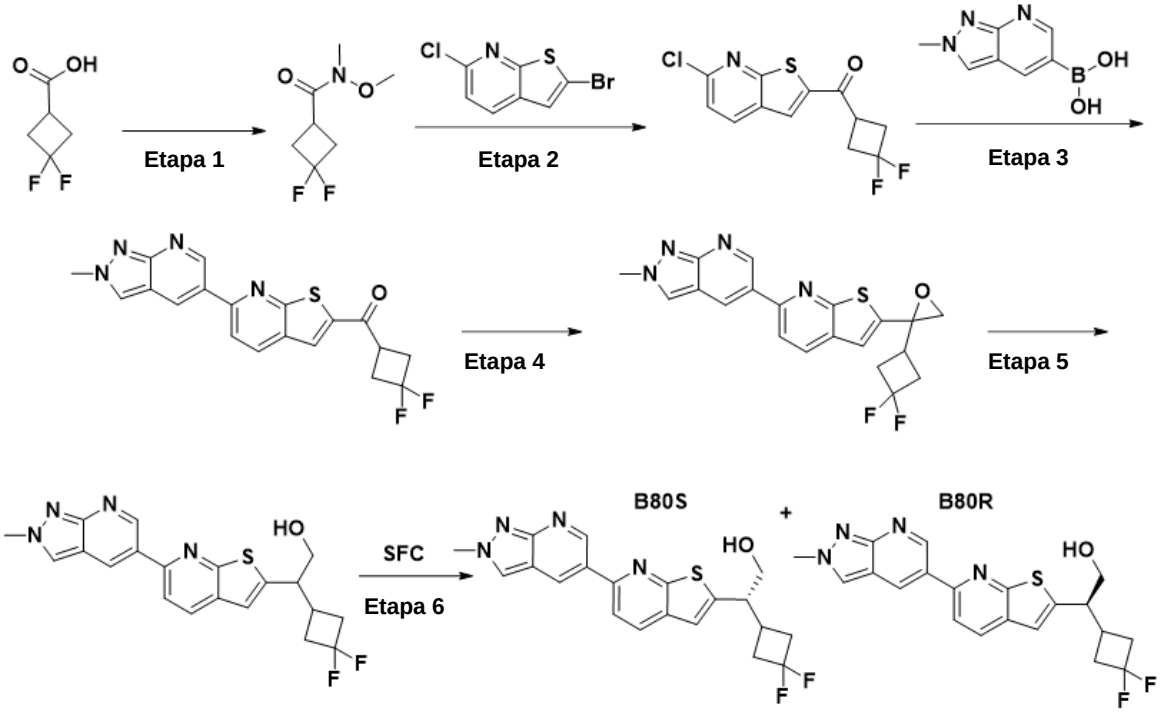
El compuesto en la Tabla 14-1 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Grupo 14, usando materiales de partida apropiados (por ejemplo, aldehído/cetonas y ésteres borónicos). Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o se describen en la sección de Productos intermedios anterior.

Tabla 14-1

Ejemplo N.º	Estructura química y nombre	LCMS: (ESI, ion +ve) *m/z*; RMN	Comentarios a la reacción
C55	 3,3-difluoro-1-(6-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	360.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.24 (dd, *J* = 13.6, 9.8 Hz, 2H), 3.05 (q, *J* = 13.7 Hz, 2H)	Se usó la condición alternativa (1)

Grupo 15

Ejemplo 15-1: (2*R*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol B80R; (2*S*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol B80S



Etapa 1: 3,3-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida. A una solución de ácido 3,3-difluorociclobutano-1-carboxílico (50 g, 367 mmol) en THF (1000 ml) se le añadió sal clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (108 g, 1.10 mmol), HATU (419 g, 1.10 mol) y diisopropilamina (262 ml, 1.84 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (1 l) y se extrajo con EtOAc (2 × 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ ac. al 10 % (1 l), H_2O (1 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente de 30 % a 60 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar 3,3-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida (49 g, 74 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 180.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3.70 (s, 3H), 3.29 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 2H).h

Etapa 2: (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona. A una solución de 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (15 g, 60.4 mmol) en THF (150 ml) a -78 °C en N_2 se le añadió una solución de *n*-butil-litio en hexanos (2.5 M, 29 ml, 72.4 mmol). La mezcla se agitó durante 2 min, seguido de la adición de una solución de 3,3-difluoro-N-metoxi-N-metilciclobutano-1-carboxamida (14.06 g, 78 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó durante 15 min a -78 °C. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (200 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 250 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10 % en éter de petróleo, para proporcionar (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (11.8 g, 68 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 288.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.10 (pd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 2.97 (dqdd, *J* = 16.9, 13.8, 10.1, 7.4 Hz, 4H).

Etapa 3: (3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanona. Una solución de (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (1.5 g, 5.21 mmol), K_2CO_3 (1.441 g, 10.43 mmol) y ácido (2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)borónico (1.199 g, 6.78 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y H_2O (2 ml) se purgó con N_2 durante 10 min. A continuación, se añadió aducto $PdCl_2$(dppf)-DCM (0.426 g, 0.52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 0-3 % de MeOH en DCM para proporcionar (3,3-difluorociclobutil)(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanona (1.4 g, 3.64 mmol, 70 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 385.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.5

Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 4H).

Etapa 4: 2-(2-(3,3-difluorociclobutil)oxiran-2-il)-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridina. A una solución de *terc*-butóxido de potasio (0.490 g, 4.37 mmol) en DMSO (28.0 ml) a ta se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (1.042 g, 4.73 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de (3,3-difluorociclobutil) (6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanona (1.4 g, 3.64 mmol) en DMSO (28.0 ml), y la mezcla se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se combinó con otro lote de material y la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y H_2O (150 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml) y MeOH al 15 % en DCM (4 × 150 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una fase móvil de MeOH al 0-5 % en DCM para proporcionar 2-(2-(3,3-difluorociclobutil)oxiran-2-il)-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridina (1.05 g). m/z (ESI): 399.2 (M+H)+. RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d6): δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.19 (q, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.85 (dtd, *J* = 14.0, 8.9, 4.5 Hz, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 2H).

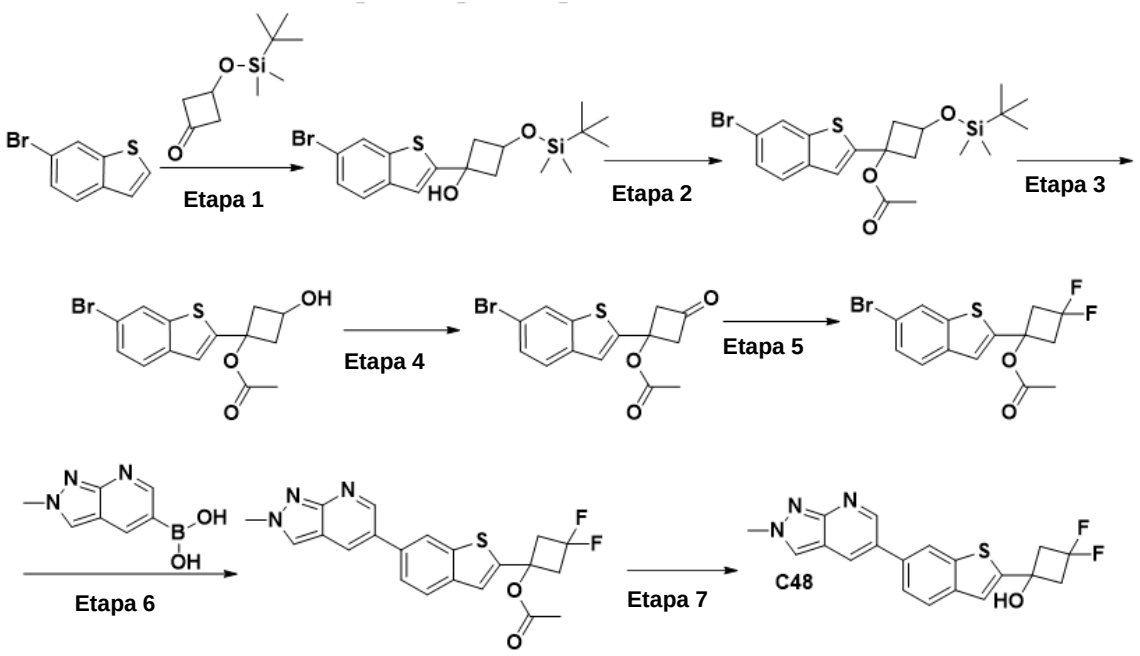
Etapa 5: 2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol. A una solución agitada de 2-(2-(3,3-difluorociclobutil)oxiran-2-il)-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridina (0.45 g, 1.13 mmol) en MeOH (9.0 ml) y THF (9.0 ml) se le añadió acetato de paladio (0.254 g, 1.13 mmol) y Pd al 10 % en peso/C (0.12 g, 0.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h bajo una vejiga de H_2. Luego, la reacción se filtró, se lavó con MeOH al 20 % en DCM (3 × 75 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una fase móvil de 0-5 % de MeOH en DCM, para proporcionar 2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etan-1-ol (0.15 g, 0.38 mmol, 33 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 401.2 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d6): δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.96 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.69 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.34 - 2.30 (m, 1H).

Etapa 6: Purificación de SFC. La muestra se purificó por SFC con una columna Chiralpak IC 150 x 50 mm, 5 µm, eluyendo con 50 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 con un caudal de 190 ml/min para proporcionar el pico 1 y el pico 2.

Pico 1: B80S (0.135 g, 0.34 mmol, 34 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 401.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, Metanol-d_4) δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.58 - 2.55 (m, 3H), 2.41 - 2.27 (m, 1H).

Pico 2: B80R (0.098 g, 0.25 mmol, 25 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 401.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, Metanol-d_4) δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.58 - 2.55 (m, 3H), 2.41 - 2.27 (m, 1H).

Ejemplo 15-2: 3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)ciclobutanol C48



Etapa 1: 1-(6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutan-1-ol. A una solución de 6-bromobenzo[*b*]tiofeno (550 mg, 2.58 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se añadió una solución de *n*-butil-litio en THF (2.0 M, 3226 µl, 6.45 mmol) gota a gota durante 10 min, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego, se añadió 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutan-1-ona (931 mg, 4.65 mmol) en THF (5 ml) gota a gota durante 5 min, y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl ac. sat. (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml), es secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 1 % a 20 % de EtOAc en hexano, para proporcionar 1-(6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutan-1-ol (500 mg, 1.21 mmol, 47 % de rendimiento). RMN de ^1H (401

MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz,1H), 7.16 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.17 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.55 - 2.44 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

Etapa 2: Acetato de 1-(6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutilo. A una solución de 1-(6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutan-1-ol (800 mg, 1.94 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se le añadió anhídrido acético (913 µl, 9.67 mmol), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (118 mg, 0.97 mmol) y Et_3N (539 µl, 3.87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 ml), se extrajo con DCM (2 × 20 ml), se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 1 % a 20 % de EtOAc en hexano, para proporcionar acetato de 1-(6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutilo (800 mg, 1.76 mmol, 91 % de rendimiento). RMN de ^1H (401 MHz, Cloroformo-d) δ 7.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 3.11 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.07 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.05 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 1.3 Hz, 9H), 0.07 (d, *J* = 1.4 Hz, 6H).

Etapa 3: Acetato de 1-(6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxiciclobutilo. A una solución de acetato de 1-(6-bromobenzo[b]tiofen-2-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutilo (800 mg, 1.76 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió TBAF (1.0 M en THF, 5269 µl, 5.27 mmol), y la reacción se agitó durante 2 h. Después, la reacción se diluyó con H_2O (100 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml), se lavó con salmuera (2 × 50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 1 % a 20 % de EtOAc en hexano, para proporcionar acetato de 1-(6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxiciclobutilo (580 mg, 1.70 mmol, 97 % de rendimiento). RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 6.4, 1.4 Hz, 1H), 4.06 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.05 (ddt, *J* = 9.4, 5.6, 2.8 Hz, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H).

Etapa 4: Acetato de 1-(6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-3-oxociclobutilo. Una mezcla de acetato de 1-(6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxiciclobutilo (580 mg, 1.70 mmol) e IBX (1.43 mg, 5.10 mmol) en EtOAc (20 ml) se calentó a reflujo a 75 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró y se lavó con EtOAc (50 ml). Luego, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar acetato de 1-(6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-3-oxociclobutilo (550 mg, 1.62 mmol, 95 % de rendimiento). RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 1.9

Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 4H), 2.10 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).

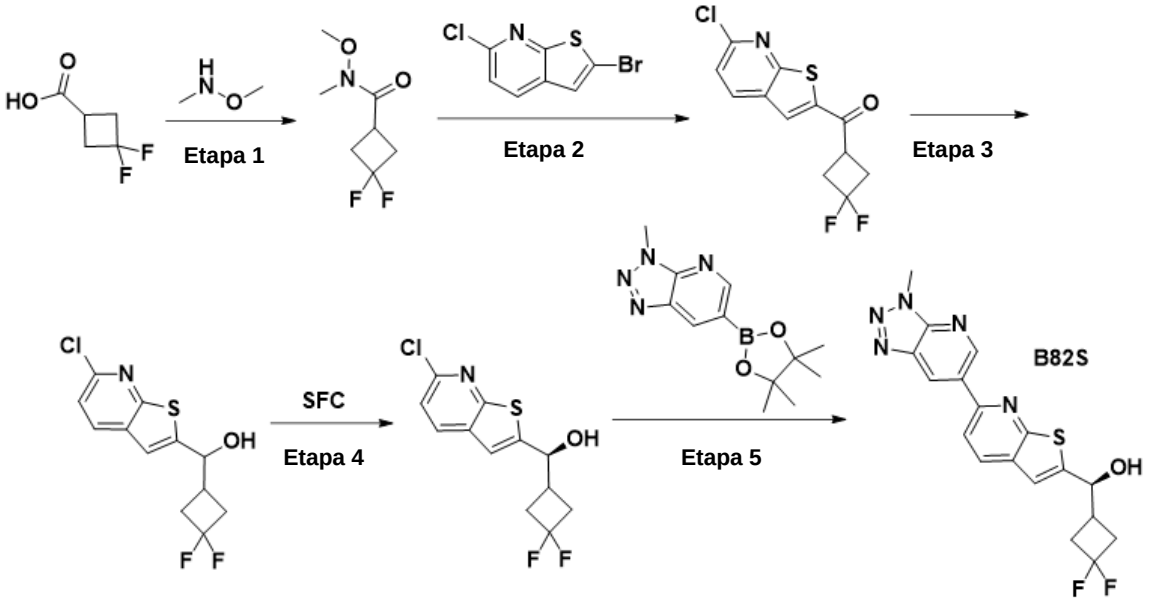
Etapa 5: Acetato de 1-(6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-3,3-difluorociclobutilo. A una solución de acetato de 1-(6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-3-oxociclobutilo (20 mg, 0.059 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se le añadió DAST (23.37 µl, 0.18 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ (5 ml), se extrajo con DCM (2 × 5 ml), se lavó con salmuera (5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar acetato de 1-(6-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-3,3-difluorociclobutilo en bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dt, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 3.52 - 3.37 (m, 5H), 2.07 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H).

Etapa 6: acetato de 3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)benzo[b]tiofen-2-il)ciclobutilo. Una solución de acetato de 1-(6-bromobenzo[b]tiofen-2-il)-3,3-difluorociclobutilo (150 mg, 0.42 mmol), ácido (2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)borónico (88 mg, 0.50 mmol) y K_2CO_3 (172 mg, 1.25 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y H_2O (0.4 ml) se purgó durante 5 min bajo gas N_2. Luego, se añadió SPhos Pd G3 (32.4 mg, 0.042 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar acetato de 3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)benzo[b]tiofen-2-il)ciclobutilo en bruto (220 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ESI): 414.2 $(M+H)^+$

Etapa 7: 3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-benzotiofen-2-il)ciclobutanol. Se agitó una mezcla de acetato de 3,3-difluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)benzo[b]tiofen-2-il)ciclobutilo (300 mg, 0.73 mmol) y K_2CO_3 (301 mg, 2.18 mmol) en MeOH (10 ml) a ta durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se recogió en EtOAc (25 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, usando una fase móvil de 5-95 % (ácido fórmico al 0.1 %) de H_2O en ACN con un caudal de 2.0 ml/min, para proporcionar el Compuesto C48 (70 mg, 0.19 mmol, 26 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 372.2 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.22 (qd, *J* = 11.6, 9.6, 6.6 Hz, 2H), 3.04 (td, *J* = 14.2, 11.7 Hz, 2H).

Grupo 16

Ejemplo 16-1: (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol B82S



Etapa 1: 3,3-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida. A una solución de ácido 3,3-difluorociclobutano-1-carboxílico (50 g, 367 mmol) en THF (1000 ml) se le añadió clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (108 g, 1.10 mol), HATU (419 g, 1.10 mol) y diisopropilamina (262 ml, 1.84 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (1 l), se extrajo con EtOAc (2 × 1 l), se lavó con $NaHCO_3$ ac. al 10 % (1 l), H_2O (1 l) y se secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente de 30 % a 60 % de EtOAc/éter de petróleo, para proporcionar 3,3-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida (49 g, 74 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 180.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3.70 (s, 3H), 3.29 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 2H).h

Etapa 2: (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona. A una solución de 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (45 g, 181 mmol) en THF (450 ml) a -78 °C bajo N_2 se le añadió *n*-butil-litio en hexano (2.5 M, 87 ml, 217 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 min. Luego, se añadió una solución de 3,3-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida (42.2 g, 235 mmol) en THF (100 ml), y la reacción se agitó durante 15 min a -78 °C. La masa de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (500 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 1 l), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo

con un gradiente de EtOAc al 10 %/éter de petróleo, para proporcionar (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (36 g, 69 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 288.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.10 (pd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 2.97 (dqdd, *J* = 16.9, 13.8, 10.1, 7.4 Hz, 4H).

Etapa 3: (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol. Se enfrió una solución de (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (36 g, 125 mmol) en MeOH (720 ml) a 0 °C y se añadió $NaBH_4$ (9.47 g, 250 mmol). Luego, la reacción se agitó a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (720 ml), se concentró a presión reducida, se diluyó con H_2O (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 1 l). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (35 g, 97 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 290.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 4H).

Etapa 4: Purificación de SFC. La muestra se purificó mediante SFC usando una columna Chiral Pak AS-H 250 x 30 mm, 5 µm con una fase móvil de MeOH al 10 % (DEA al 0.2 %) en CO_2 con un caudal de 150 ml/min para generar el pico 1 y el pico 2.

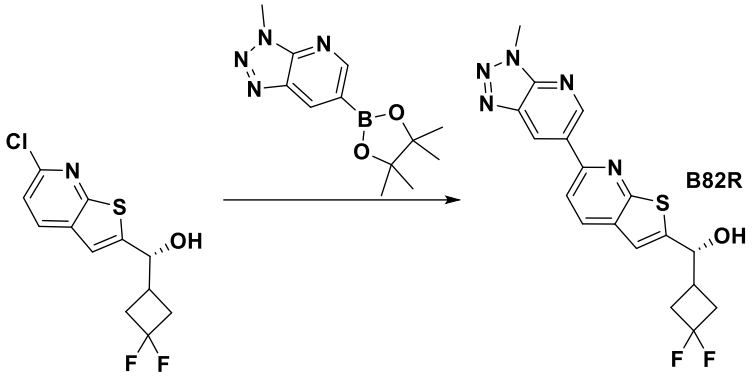
Pico-1: RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.51 (m, 4H).

Pico-2: RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 2.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H).

Etapa 5: (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(1-metil-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol. A una solución de (*R*)-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (Pico 1 de la purificación por SFC, 200 mg, 0.69 mmol) en 1,4-dioxano (4.00 ml) y H_2O (0.40 ml) se le añadió 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (233 mg, 0.90 mmol) y K_2CO_3 (286 mg, 2.07 mmol), y la mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min. Luego, se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (50.5 mg, 0.069 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 2 h. La masa de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con H_2O (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente de 5-95 % (ácido fórmico al 0.1 %) de H_2O en ACN con un caudal de 2.0 ml/min, para proporcionar el Compuesto B82S (70 mg, 0.18 mmol, 26 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 388.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d,

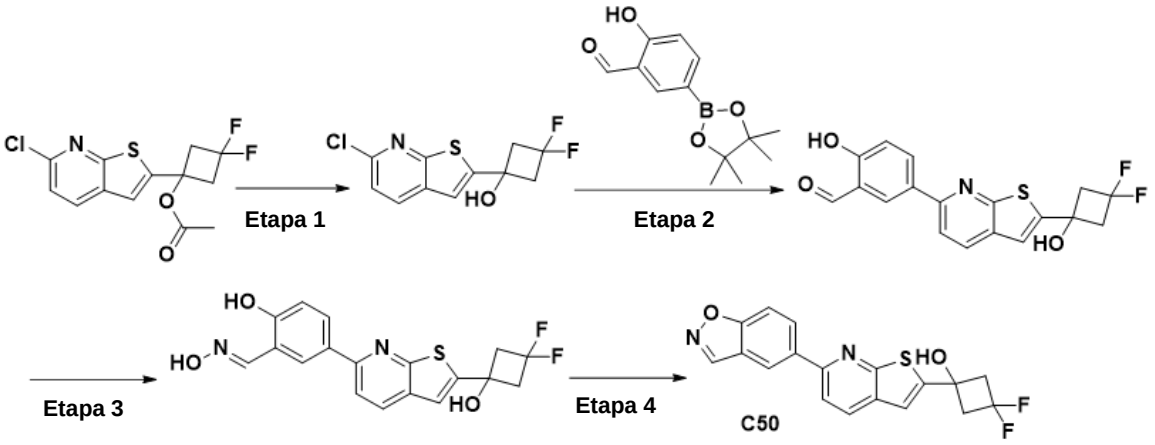
J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 2.72 - 2.54 (m, 5H).

Ejemplo 16-2: (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol B82R



(*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(6-(1-metil-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol. A una solución de (*R*)-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (Pico 2 de la purificación por SFC, 300 mg, 1.04 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (546 mg, 1.55 mmol) y K_2CO_3 (429 mg, 3.11 mmol), y la mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min. Luego, se añadió Pd(dppf)Cl_2 (76 mg, 0.10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 2 h. La masa de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con H_2O (50 ml) y se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente de 5-95 % (ácido fórmico al 0.1 %) de H_2O en ACN con un caudal de 2.0 ml/min, para proporcionar el Compuesto B82R (52 mg, 0.13 mmol, 13 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 388.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.96 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 2.69 - 2.53 (m, 5H).

Ejemplo 16-3: 1-(6-(1,2-benzoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutanol C50



Etapa 1: 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol. A una solución de acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutilo (0.2 g, 0.63 mmol) en MeOH (6.00 ml) y H_2O (0.60 ml) se le añadió K_2CO_3 (0.261 g, 1.89 mmol) a ta, y la mezcla se agitó durante 1 h. Luego, la solución se concentró a presión reducida, se diluyó con H_2O (20 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml × 3), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol en bruto (0.14 g, 0.508 mmol, 81 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ESI): 276.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 3.04 (td, *J* = 14.2, 12.0 Hz, 2H).

Etapa 2: 5-(2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-hidroxibenzaldehído. Una solución agitada de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol (0.1 g, 0.36 mmol), 2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (0.135 g, 0.54 mmol) y K_2CO_3 (0.150 g, 1.09 mmol) en 1,4-dioxano (7.20 ml) y H_2O (0.80 ml) se purgó con gas N_2 durante 5 min. Después de la purga, se añadió SPhos Pd G3 (0.028 g, 0.036 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 h. Luego, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró, se lavó con H_2O (2 × 25 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 25 % a 60 % de EtOAc en hexano, para proporcionar 5-(2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-hidroxibenzaldehído (120 mg, 65 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 362.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* =

8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 2H), 3.04 (td, *J* = 14.2, 11.8 Hz, 2H).

Etapa 3: oxima de (*E*)-5-(2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-hidroxibenzaldehído. A una solución agitada de 5-(2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-hidroxibenzaldehído (0.12 g, 0.33 mmol) en EtOH (4.80 ml) se le añadió acetato de sodio (0.054 g, 0.66 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0.030 g, 0.43 mmol) a ta, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. Luego, la solución se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar oxima de (*E*)-5-(2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-hidroxibenzaldehído en bruto (0.1 g, 0.27 mmol, 80 % de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ESI): 377.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.27 - 3.09 (m, 2H), 3.04 (q, *J* = 13.7 Hz, 2H).

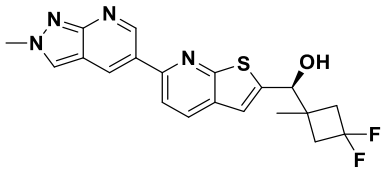
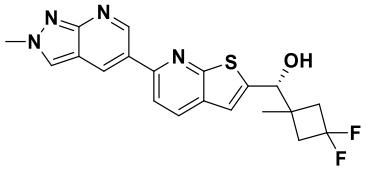
Etapa 4: 1-(6-(benzo[*d*]isoxazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol. Una solución de trifenilfosfina (139 mg, 0.53 mmol) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (121 mg, 0.53 mmol) en DCM (4.00 ml) se agitó a ta durante 5 min antes de añadir oxima de (*E*)-5-(2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)tieno[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-hidroxibenzaldehído (80 mg, 0.21 mmol) en DCM (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Luego, la solución se concentró y se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente de 15 % a 40 % de EtOAc en hexano, para proporcionar el Compuesto C50 (69 mg, 72 % de rendimiento) . *m/z* (ESI): 359.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz,) δ 9.34 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.32 - 3.19 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 2H).

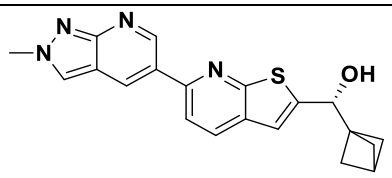
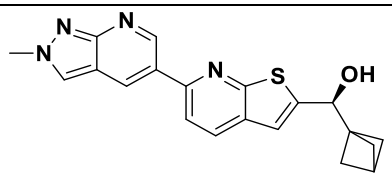
Condiciones alternativas en referencia al Ejemplo 16-1:

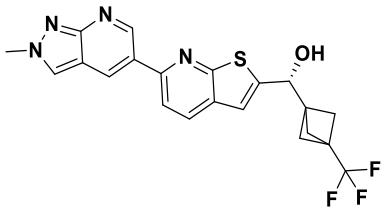
(1) Etapa 5: Se usó SPhos Pd G3 como catalizador en lugar de $Pd(dppf)Cl_2$.

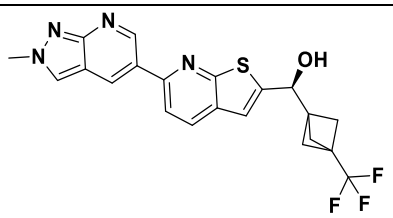
Los compuestos de la Tabla 16-1 se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en el Grupo 16, usando materiales de partida apropiados (por ejemplo, aldehído/cetonas y ésteres de boronato). Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o se describen en la sección de Productos intermedios anterior.

Tabla 16-1

Ejemplo N.º	Estructura química y nombre	LCMS: (ESI, ion +ve) *m/z*; RMN	Comentarios a la reacción
B86S	 (*S*)-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	401.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.94 (p, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.23 (q, *J* = 15.2 Hz, 2H), 1.13 (s, 3H)	Se usó la condición alternativa (1); Antes de la Etapa 5, la muestra se purificó mediante SFC; **Pico 1/SFC:** Columna Chiralpak AD-H 150 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 40 % de (1:1) de ACN:MeOH en CO_2 usando un caudal de 180 ml/min
B86R	 (*R*)-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	401.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.94 (p, *J* = 14.6 Hz, 2H),	Se usó la condición alternativa (1); Antes de la Etapa 5, la muestra se purificó mediante SFC; **Pico 2/SFC:**

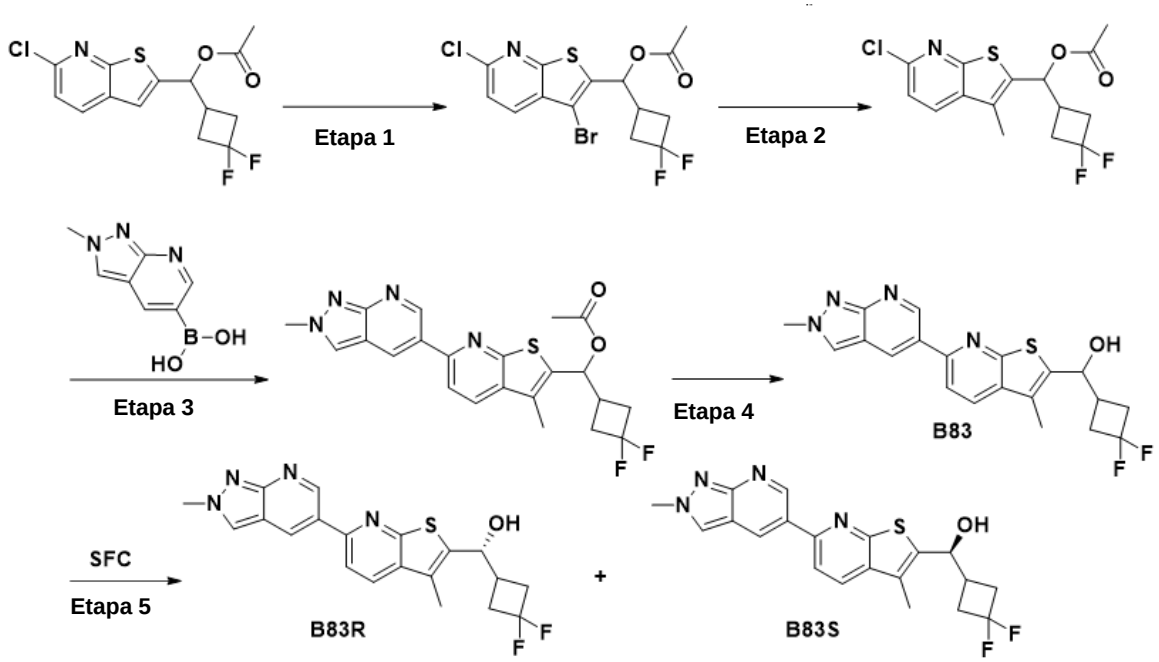
		2.23 (dd, *J* = 15.5, 14.6 Hz, 2H), 1.13 (s, 3H)	Columna Chiralpak AD-H 150 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 40 % de (1:1) de ACN:MeOH en CO_2 usando un caudal de 180 ml/min
B87R	 (*R*)-biciclo[1.1.1]pentan-1-il(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	363.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 1.71 (qd, *J* = 9.5, 1.6 Hz, 6H)	Se usó la condición alternativa (1); Antes de la Etapa 5, la muestra se purificó mediante SFC; **Pico 1/SFC:** Columna LUX-C4 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 25 % de (1:1) ACN:MeOH en CO_2 usando un caudal de 180 ml/min
B87S		363.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),	Se usó la condición alternativa (1); Antes de la Etapa 5, la

	(*S*)-biciclo[1.1.1]pentan-1-il(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol	8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 6H)	muestra se purificó mediante SFC; **Pico 2/SFC:** Columna LUX-C4 250 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: 25 % de (1:1) ACN:MeOH en CO_2 usando un caudal de 180 ml/min
B91R	 (*R*)-(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol	431.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 6H)	Se usó la condición alternativa (1); Antes de la Etapa 5, la muestra se purificó mediante SFC; **Pico 2/SFC:** columna Chiralpak IG 250 x 21 mm, 5 µm; Fase móvil: 40 % de (1:1) de ACN:MeOH en CO_2 con un caudal de 100 ml/min

B91S	 (*S*)-(6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol	431.1; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 1.91 (qd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 6H)	Se usó la condición alternativa (1); Antes de la Etapa 5, la muestra se purificó mediante SFC; **Pico 1/SFC:** columna Chiralpak IG 250 x 21 mm, 5 µm; Fase móvil: 40 % de (1:1) de ACN:MeOH en CO_2 con un caudal de 100 ml/min

Grupo 17

Ejemplo 17-1: (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol B83R; (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol B83S



Etapa 1: Acetato de (3-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metilo. Se selló una solución de acetato de (6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metilo (2.5 g, 7.54 mmol) y *N*-bromosuccinimida (26.8 g, 151 mmol) en DMF (50 ml) y se agitó a 70 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (250 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 200 ml), se lavó con salmuera (2 × 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 1 %-15 % de EtOAc en hexano, para proporcionar acetato de (3-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metilo (2.5 g, 6.09 mmol, 81 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 410.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.85 - 2.56 (m, 4H), 2.12 (s, 3H).

Etapa 2: acetato de (6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metilo. A una solución de acetato de (3-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metilo (1 g, 2.44 mmol) en 1,4-dioxano (20.0 ml) y H_2O (2.00 ml) se le añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano en tolueno (3.5 M, 1.04 ml, 3.65 mmol) y Cs_2CO_3 (2.380 g, 7.31 mmol), y la mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min. Después de la purga, se añadió Pd(dppf)Cl_2 (0.535 g, 0.73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C

durante 3 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 1 %-15 % en hexano, para proporcionar acetato de (6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metilo (500 mg, 1.45 mmol, 59 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

Etapa 3: acetato de (3,3-difluorociclobutil) (3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metilo. A una solución de acetato de (6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metilo (500 mg, 1.45 mmol) en 1,4-dioxano (10.00 ml) y H_2O (1.00 ml) se le añadió ácido (2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)borónico (281 mg, 1.59 mmol) y K_2CO_3 (400 mg, 2.89 mmol), y la mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min. Después de la purga, se añadió SPhos Pd G3 (226 mg, 0.29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (25 ml), se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar acetato de (3,3-difluorociclobutil)(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metilo en bruto (150 mg), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ESI): 443.4 $(M+H)^+$.

Etapa 4: (3,3-difluorociclobutil)(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol. Una solución de acetato de (3,3-difluorociclobutil)(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metilo bruto (500 mg, 0.73 mmol) y K_2CO_3 (508 mg, 3.67 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente de H_2O al 5-95 % (ácido fórmico al 0.1 %) en ACN con un caudal de 2.0 ml/min, para proporcionar el Compuesto B83 (280 mg, 0.70 mmol, 95 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 401.2 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).

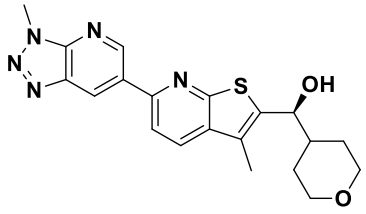
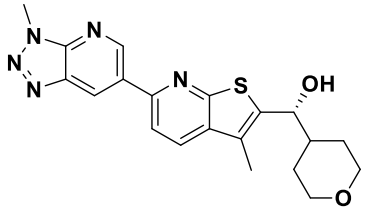
Etapa 5: Purificación de SFC. La muestra se purificó por SFC usando una columna Chiralpak OJ-H 250 x 30 mm, 5 µm, con una fase móvil de 45 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 y usando un caudal de 130 ml/min para proporcionar el pico 1 y el pico 2.

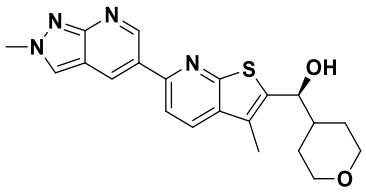
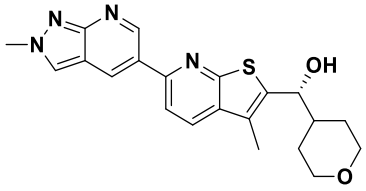
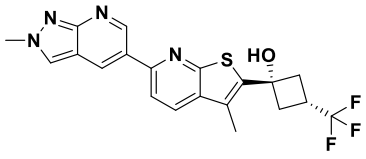
Pico 1: B83S (50 mg, 0.13 mmol, 15 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 401.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6): δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).

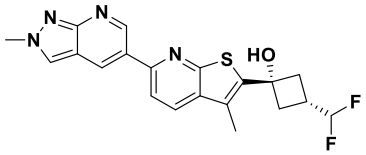
Pico 2: B83R (230 mg, 0.57 mmol, 68 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 401.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6): δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).

Los compuestos de la Tabla 17-1 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Grupo 17, usando materiales de partida apropiados (por ejemplo, aldehído/cetonas y ésteres de boronato). Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o se describen en la sección de Productos intermedios anterior.

Tabla 17-1

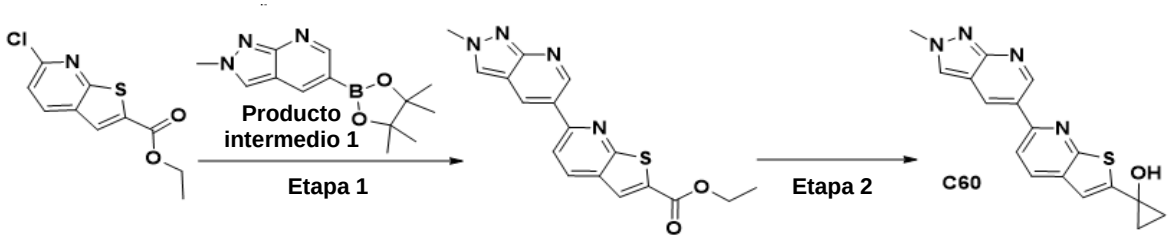
Ejemplo N.º	Estructura química y nombre	LCMS: (ESI, ion +ve) *m/z*; RMN	Comentarios a la reacción
B89S	 (*S*)-(3-metil-6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol	396.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 2H), 5.90 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.48 - 1.29 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H)	la Etapa 3 se realizó en último lugar; **Pico 1/SFC:** columna Chiralpak IG 250 x 21 mm, 5 µm; Fase móvil: 50 % de (1:1) de ACN:MeOH en CO_2 con un caudal de 190 ml/min
B89R	 (*R*)-(3-metil-6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol	396.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.22 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.90 (dd, *J* = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 3.22 (dd, *J* = 13.3, 11.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.53 - 1.27 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H)	la Etapa 3 se realizó en último lugar; **Pico 2/SFC:** columna Chiralpak IG 250 x 21 mm, 5 µm; Fase móvil: 50 % de (1:1) de ACN:MeOH en CO_2 con un caudal de 190 ml/min

B90S	 (*S*)-(3-metil-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol	395.1; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.90 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.93 - 1.74 (m, 2H), 1.37 (dtt, *J* = 24.2, 11.9, 6.2 Hz, 2H), 1.23 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H)	la Etapa 3 se realizó en último lugar; **Pico 1/SFC:** columna Chiralpak IG 250 x 21 mm, 5 µm; Fase móvil: 50 % de (1:1) de ACN:MeOH en CO_2 con un caudal de 190 ml/min
B90R	 (*R*)-(3-metil-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol	395.1; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 1.38 (dqd, *J* = 23.8, 12.0, 4.3 Hz, 2H), 1.23 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H)	la Etapa 3 se realizó en último lugar; **Pico 2/SFC:** columna Chiralpak IG 250 x 21 mm, 5 µm; Fase móvil: 50 % de (1:1) de ACN:MeOH en CO_2 con un caudal de 190 ml/min
C78C	 *cis*-1-(3-metil-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-	419.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.01 - 2.83 (m, 3H), 2.59	la Etapa 5 no se realizó;

	il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol	(dd, *J* = 11.7, 8.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)	
C83C	 cis-3-(difluorometil)-1-(3-metil-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol	401.0; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.22 (s a, 1H) 6.19 (td, *J* = 56.7, 3.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.46 (s, 6H)	la Etapa 5 no se realizó;

Grupo 18

Ejemplo 18-1: 1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclopropanol C60



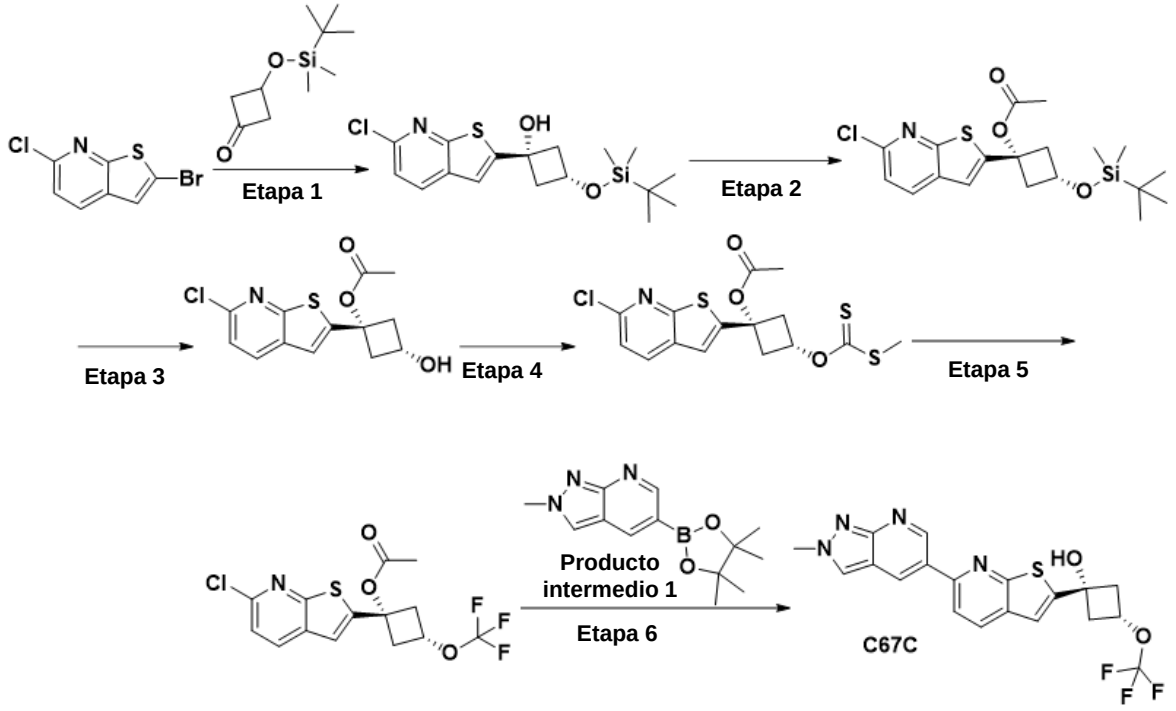
Etapa 1: 6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo. Una mezcla de 6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo (2 g, 8.28 mmol), Producto intermedio 1 (3.22 g, 12.41 mmol) y K_2CO_3 (3.43 g, 24.83 mmol) en 1,4-dioxano (40.0 ml) y H_2O (4.00 ml) se desgasificó con N_2 durante 10 min. Luego, se añadió Pd(dppf)Cl_2 (0.605 g, 0.83 mmol) a ta, y la mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto, que se lavó con éter dietílico (2 × 150 ml) para proporcionar 6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo (2.4 g, 7.09 mmol, 86 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 339.2 $(M+H)^+$.

Etapa 2: 1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclopropanol. A una solución agitada de 6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo (0.75 g, 2.22 mmol) en THF (30.0 ml) se le añadió isopropóxido de titanio(IV) (0.909 ml, 3.10 mmol) a ta, seguido de una solución de bromuro de etilmagnesio en THF (2.0 M, 11.08 ml, 22.16 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C, se inactivó mediante la adición de H_2O (50 ml), se filtró y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 × 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se

secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, usando una fase móvil de agua (amoníaco al 0.1 %) en ACN con un caudal de 15 ml/min, para proporcionar el Compuesto C60 (55 mg). *m/z* (ESI): 323.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6): δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 1.33 - 1.26 (m, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 2H).

Grupo 19

Ejemplo 19-1: *cis*-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol C67C



Etapa 1: 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutan-1-ol. A una solución de 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (2.6 g, 10.46 mmol) y 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutan-1-ona (4.19 g, 20.92 mmol) en THF (52.0 ml) se le añadió una solución de *n*-butil-litio en THF (2.5 M, 10.46 ml, 26.2 mmol) en una porción a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó a -78 C durante 1 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de solución ac. sat. de NH_4Cl (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 15-20 % en éter de petróleo, para proporcionar 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutan-1-ol (2.2 g). *m/z* (ESI): 370.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6): δ 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H),

7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.19 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 9.7, 7.0, 3.0 Hz, 2H), 2.39 (ddd, *J* = 10.0, 7.5, 3.0 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

Etapa 2: Acetato de 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo. A una solución de 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutan-1-ol (2.2 g, 5.95 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió anhídrido acético (3.04 g, 29.7 mmol), Et_3N (1.658 ml, 11.89 mmol) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (0.145 g, 1.19 mmol). La masa de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar acetato de 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ESI): 412.2 $(M+H)^+$.

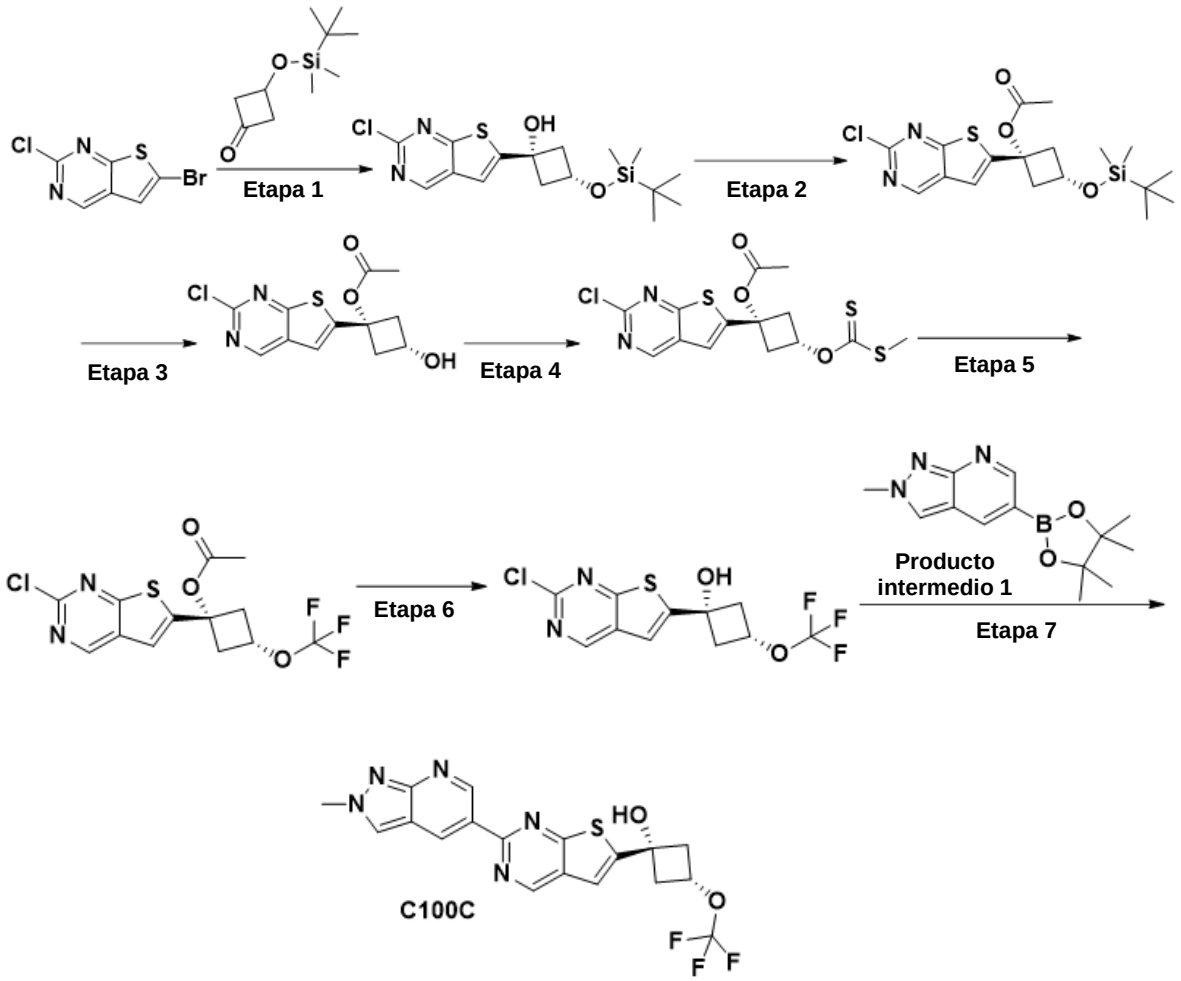
Etapa 3: Acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutilo. A una solución de acetato de 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutilo (2.2 g, 5.34 mmol) en THF (66.0 ml) a 0 °C se añadió TBAF en THF (1 M, 10.68 ml, 10.68 mmol) gota a gota. La masa de reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 50-60 % en éter de petróleo, para proporcionar acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutilo (1.2 g, 4.03 mmol, 75 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 298.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 5.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.04 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 10.0, 6.9, 3.2 Hz, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

Etapa 4: Acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(((metiltio)carbonotioil)oxi)ciclobutilo. A una solución de acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutilo (100 mg, 0.34 mmol) en THF (2 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 26.9 mg, 0.67 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió una solución de CS_2 (81 µl, 1.34 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, seguido de la adición de MeI (63.0 µl, 1.01 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (20 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante MPLC de fase inversa, eluyendo con una fase móvil de (1:1) ACN/H_2O, para proporcionar acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(((metiltio)carbonotioil)oxi)ciclobutilo. *m/z* (ESI): 388.0 $(M+H)^+$.

Etapa 5: Acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutilo. A una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0.553 g, 1.93 mmol) en DCM (5.00 ml) se le añadió HF-piridina (1.405 g, 14.18 mmol) a -78 °C, seguido de la adición de una solución de acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(((metiltio)carbonotioil)oxi)ciclobutilo (0.25 g, 0.64 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min antes de inactivarse mediante la adición de $NaHCO_3$ ac. sat. frío y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una fase móvil de EtOAc al 20 % en éter de petróleo, para obtener acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutilo. *m/z* (ESI): 365.9 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) :): δ (ppm) 8.30 - 8.21 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 4.83 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

Etapa 6: *cis*-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutan-1-ol. Una solución agitada de acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutilo (40 mg, 0.11 mmol), Producto intermedio 1 (36.8 mg, 0.14 mmol) y K_2CO_3 (45.3 mg, 0.33 mmol) en 1,4-dioxano (1.44 ml) y H_2O (0.16 ml) se purgó con gas N_2 durante 5 min. Después de la purga, se añadió SPhos Pd G3 (8.53 mg, 10.94 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 h. Después, la masa de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (50 ml). Se concentró el filtrado a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente lineal de (NH_3) H_2O al 0.1 % en ACN y un caudal de 15 ml/min, para proporcionar el Compuesto C67C. *m/z* (ESI): 421.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.79 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.08 (ddd, *J* = 10.5, 7.2, 3.2 Hz, 2H), 2.73 (ddd, *J* = 10.3, 7.2, 3.0 Hz, 2H).

Ejemplo 19-2: *cis*-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol C100C



Etapa 1: *cis*-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutan-1-ol. A una solución de 6-bromo-2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (0.9 g, 3.61 mmol) en tolueno (90 ml) -78 °C se le añadió *n*-butil-litio (2.5 M en hexano, 2.16 ml, 5.41 mmol). La mezcla se agitó durante 2 minutos, momento en el cual se añadió una solución de 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutan-1-ona (1.084 g, 5.41 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -78 °C. Luego, se añadió solución ac. sat. de NH_4Cl (75 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 75 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 5-15 % de EtOAc en hexano, para proporcionar *cis*-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutan-1-ol (0.5 g, 1.348 mmol, 37.4 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 371.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9.12 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.58

(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.22 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 9.8, 7.0, 2.9 Hz, 2H), 2.41 (ddd, *J* = 12.2, 6.3, 2.6 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (d, *J* = 1.5 Hz, 6H).

Etapa 2: acetato de *cis*-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutilo. A una solución de *cis*-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutan-1-ol (2.20 g, 5.95 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se le añadió anhídrido acético (1.27 ml, 13.5 mmol), seguido de TEA (0.751 ml, 5.39 mmol) y DMAP (0.066 g, 0.539 mmol). Se dejó que la masa de reacción alcanzara lentamente la ta y se agitó durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-30 % en hexano, para proporcionar acetato de *cis*-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutilo (0.95 g, 2.30 mmol, 85 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 413.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.18 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.23 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.17 (ddd, *J* = 10.0, 6.8, 3.1 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

Etapa 3: acetato de *cis*-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-hidroxiciclobutilo. A una mezcla de acetato de *cis*-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)ciclobutilo (1.93 g, 8.92 mmol) en THF (38.0 ml) se le añadió lentamente TBAF (1.0 M en THF, 4.60 ml, 4.60 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó a 25 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl ac. sat. (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 30-50 % en hexano, para proporcionar acetato de *cis*-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-hidroxiciclobutilo (0.48 g, 1.61 mmol, 70 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 299.0 (M+H)+. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.16 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.44 - 2.49 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

Etapa 4: acetato de *cis*-1-(2-clorotieno[*2,3-d*]pirimidin-6-il)-3-(((metiltio)carbonotioil)oxi)ciclobutilo. A una solución de acetato de *cis*-1-(2-clorotieno[*2,3-d*]pirimidin-6-il)-3-hidroxiciclobutilo (0.43 g, 1.44 mmol) en THF (22 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en peso en aceite mineral, 0.115 g, 2.88 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C, momento en el cual se añadió CS_2 (0.347 ml, 5.76 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, seguido de la adición de MeI (0.270 ml, 4.32 mmol) en THF (3 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (50 ml), se extrajo con EtOAc (2

× 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-20 % en hexano, para proporcionar acetato de *cis*-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(((metiltio)carbonotioil)oxi)ciclobutilo (0.38 g, 0.977 mmol, 68 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 389.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.21 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.46 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.39 (ddd, *J* = 10.6, 7.0, 3.2 Hz, 2H), 2.95 (ddd, *J* = 10.6, 7.2, 3.3 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

Etapa 5: acetato de *cis*-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutilo. A una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0.838 g, 2.93 mmol) en diclorometano (19 ml) a -78 °C se le añadió HF-piridina (2.13 g, 21.5 mmol). Esta reacción se agitó durante 5 minutos, momento en el que se añadió acetato de *cis*-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(((metiltio) carbonotioil)oxi)ciclobutilo (0.38 g, 0.977 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se inactivó lentamente con $NaHCO_3$ ac. sat. helada, se extrajo con DCM (2 × 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 5-15 % de EtOAc en DCM, para proporcionar acetato de *cis*-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutilo (0.28 g, 0.763 mmol, 78 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 367.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.19 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.83 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.90 - 3.00 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).

Etapa 6: *cis*-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutan-1-ol. A una solución de acetato de *cis*-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutilo (0.3 g, 0.818 mmol) a ta en metanol (9 ml) y agua (0.9 ml) se le añadió carbonato de potasio (0.339 g, 2.45 mmol). La masa de reacción se agitó a ta durante 1 h. Luego, el solvente se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml × 3), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 15-30 % de EtOAc en hexano, para proporcionar *cis*-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutan-1-ol (0.22 g, 0.678 mmol, 83 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 325.0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.13 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.82 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.06 (ddd, *J* = 10.5, 7.2, 3.2 Hz, 2H), 2.73 (ddd, *J* = 10.5, 7.3, 3.2 Hz, 2H).

Etapa 7: *cis*-1-(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol. Una mezcla de *cis*-1-(2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutan-1-ol (0.3 g, 0.818 mmol), Producto intermedio 1 (0. g, 0.462 mmol) y

K_2CO_3 (0.128 g, 0.924 mmol) en 1,4-dioxano (3.6 ml) y agua (0.4 ml) se purgó con gas N_2 durante 5 min. Luego, se añadió SPhos Pd G3 (0.024 g, 0.031 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Después, la masa de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se lavó con NH_4Cl ac. sat. (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar material en bruto. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente lineal de 0.1 % de amoníaco en agua en ACN, para proporcionar el Compuesto C100C (0.185 mmol, 60 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 422.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.10 (ddd, *J* = 10.4, 7.2, 3.1 Hz, 2H), 2.75 (ddd, *J* = 10.4, 7.2, 3.2 Hz, 2H). RMN de ^{19}F (377 MHz, DMSO-d6) δ -57.81

CONDICIONES ALTERNATIVAS EN REFERENCIA AL EJEMPLO 19-1:

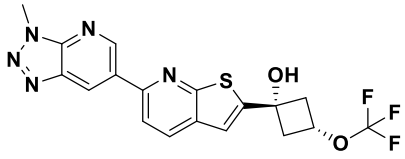
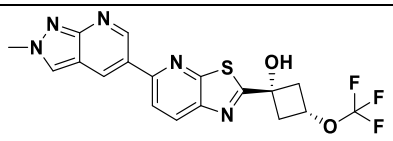
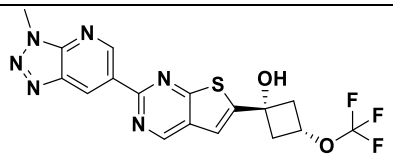
(1) Antes de la Etapa 6: A una solución del producto de la etapa 5 (0.82 mmol) en MeOH (9.0 ml) y H_2O (0.90 ml), se añadió K_2CO_3 a ta, y la reacción se agitó durante 1 h a ta. Luego, la solución se concentró, se diluyó con H_2O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente de 15 % a 30 % de EtOAc en hexano, para proporcionar el producto.

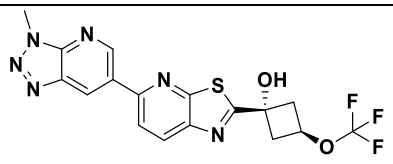
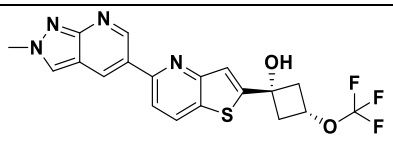
(2) La Etapa 1 se realizó en tolueno en lugar de THF.

(3) En sustitución de la Etapa 1: A una solución de 5-clorotieno[3,2-b]piridina (0.590 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C se le añadió *n*-butil-litio (2.5 M en hexano, 1.179 mmol) gota a gota durante 5 minutos, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió gota a gota 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutan-1-ona (0.154 g, 0.766 mmol) a -78 °C durante 5 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min más. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar -*cis*-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)ciclobutan-1-ol.

Los compuestos de la Tabla 19-1 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Grupo 19, usando materiales de partida apropiados (por ejemplo, aldehído/cetonas y ésteres borónicos). Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o se describen en la sección de Productos intermedios anterior.

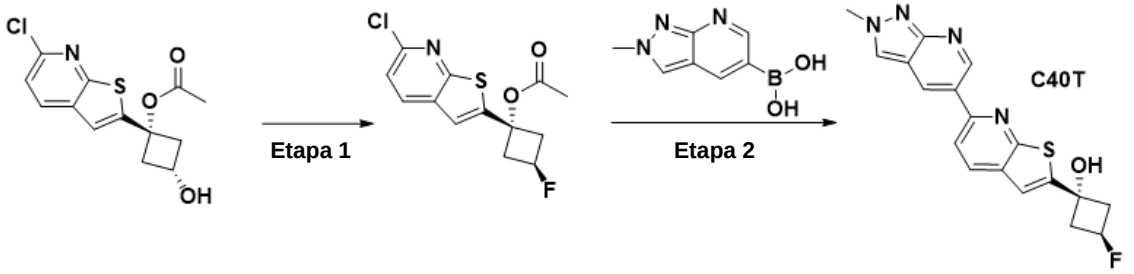
Tabla 19-1

Ejemplo N.º	Estructura química y nombre	LCMS: (ESI, ion +ve) *m/z*; RMN	Comentarios a la reacción
C101C	 *cis*-1-(6-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol	422.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.81 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.09 (ddd, *J* = 10.4, 7.3, 3.1 Hz, 2H), 2.74 (ddd, *J* = 10.4, 7.4, 3.1 Hz, 2H) RMN de ^{19}F (377 MHz, DMSO-d6) δ -57.78	Se usó la condición alternativa (2)
C105C	 *cis*-1-(5-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol	422.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.98 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 2H) RMN de ^{19}F (377 MHz, DMSO-d_6) δ -57.93	Se usó la condición alternativa (1)
C111C	 *cis*-1-(2-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-	423.0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.42 - 9.30 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.84 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 2H)	Se usaron condiciones alternativas (1) y (2)

	il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol		
C112C	 *cis*-1-(5-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol	423.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.99 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.16 (ddd, *J* = 10.2, 7.2, 3.0 Hz, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 2H)	Se usó la condición alternativa (1)
C117C	 *cis*-1-(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanol	421.2; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.11 (ddd, *J* = 10.4, 7.2, 3.1 Hz, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 2H)	Se usaron las condiciones alternativas (1) y (3)

Grupo 20

Ejemplo 20-1: *trans*-3-fluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol C40T



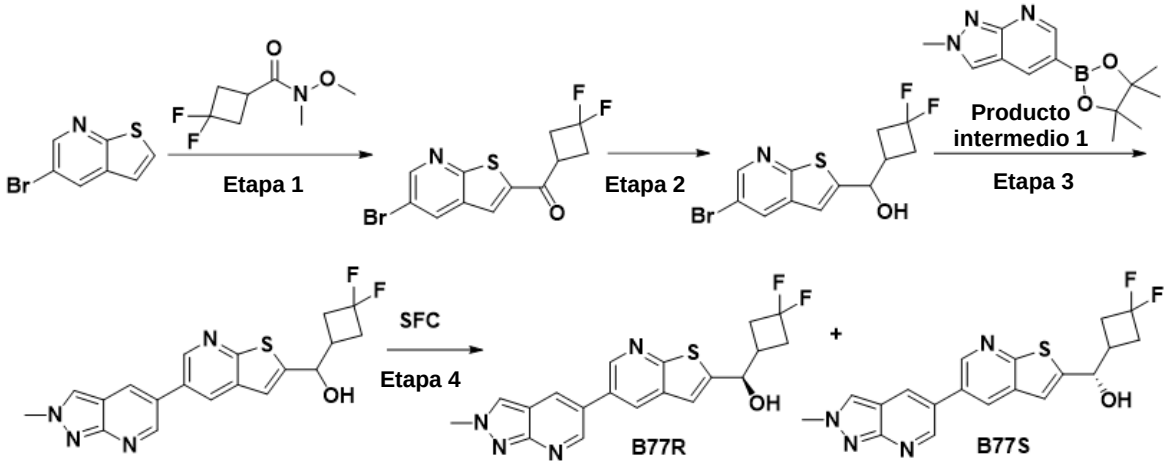
Etapa 1: Acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-fluorociclobutilo. A una solución de acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutilo (0.9 g, 3.02 mmol) en DCM (2 ml) a -10 °C se le añadió una solución de DAST (0.799 ml, 6.05 mmol) en DCM (1 ml). La masa de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C antes de calentarse a ta y agitarse durante 12 h. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso al 10 % (2 ml), se

extrajo con DCM (3 × 150 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una fase móvil de 15-20 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-fluorociclobutilo (0.4 g, 1.33 mmol, 44 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 300.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 5.44 (tt, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 3.21 - 3.06 (m, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

Etapa 2: *trans*-3-fluoro-1-(6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol. Una mezcla de acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-fluorociclobutilo (0.05 g, 0.17 mmol), ácido (2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)borónico (0.038 g, 0.22 mmol) y K_2CO_3 (0.069 g, 0.50 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) y H_2O (0.10 ml) se desgasificó con N_2 durante 10 min. Se añadió SPhos Pd G3 (0.015 g, 0.017 mmol) a ta, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Luego, la reacción se enfrió a ta, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente de H_2O al 5-95 % (ácido fórmico al 0.1 %) en ACN con un caudal de 2.0 ml/min para proporcionar el Compuesto *C40T. m/z* (ESI): 355.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6): δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s,1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.47 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.89 - 2.64 (m, 4H).

Grupo 21

Ejemplo 21-1: (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol B77R; (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol B77S



Etapa 1: (5-bromotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona. A una solución de 5-bromotieno[2,3-*b*]piridina (1 g, 4.67 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se añadió una solución de LDA en THF (2.0 M, 4.67 ml, 9.34 mmol) gota a gota durante 5 min, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. A continuación, se añadió 3,3-difluoro-*N*-metoxi-*N* -metilciclobutano-1-carboxamida (1.674 g, 9.34 mmol) en THF (2 ml) gota a gota durante 5 min a -78 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Luego, la mezcla de reacción se inactivó lentamente mediante la adición de NH_4Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc, se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 20-30 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar (5-bromotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (0.8 g, 2.41 mmol, 52 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 332.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.12 (pd, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.07 - 2.86 (m, 4H).

Etapa 2: (5-bromotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol. A una solución de (5-bromotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (0.8 g, 2.41 mmol) en MeOH (16 ml) a 0 °C se le añadió $NaBH_4$ (0.182 g, 4.82 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (50 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (100 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 1-60 % de EtOAc en hexano, para proporcionar (5-bromotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (0.7 g, 2.10 mmol, 87 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 334.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 5H).

Etapa 3: (3,3-difluorociclobutil)(5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol. A una solución agitada de (5-bromotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (0.7 g, 2.10 mmol) en 1,4-dioxano (14 ml) y H_2O (1.40 ml) se le añadió el Producto intermedio 1 (0.651 g, 2.51 mmol) seguido de K_2CO_3 (0.868 g, 6.28 mmol), y la mezcla se purgó con gas N_2 durante 5 min. Después de la purga, se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0.153 g, 0.21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se recristalizó con EtOAc al 20 % en éter de petróleo y se filtró para proporcionar (3,3-difluorociclobutil) (5-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol (0.7 g, 1.81 mmol, 86 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 387.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ

8.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (s a, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.28 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 5H).

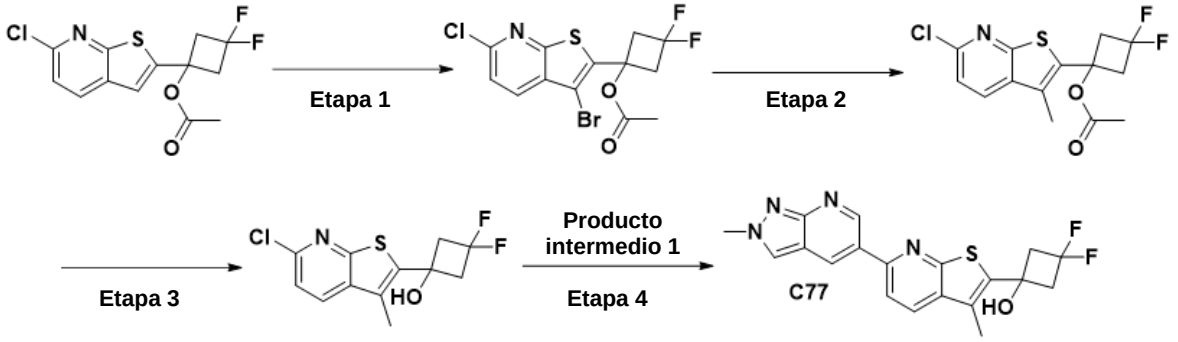
Etapa 4: Purificación de SFC. La muestra se purificó por SFC usando una columna Chiralpak IB 250 x 30 mm, 5 µm, con una fase móvil de 40 % de MeOH en CO_2 y usando un caudal de 170 ml/min para proporcionar el pico 1 y el pico 2.

Pico 1: B77R (0.315 g, 0.82 mmol, 45 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 387.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (b s, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 5H).

Pico 2: B77S (0.310 g, 0.80 mmol, 44 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 387.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (b s, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 5H).

Grupo 22

Ejemplo 22-1: 3,3-difluoro-1-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutanol C77



Etapa 1: acetato de 1-(3-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutilo. A un tubo sellado se añadió acetato de 1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutilo (0.8 g, 2.52 mmol) y *N*-bromosuccinimida (15.68 g, 88 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h, luego la mezcla de reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. sat. (2 × 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 2 %-10 % de EtOAc en hexano, para proporcionar acetato de 1-(3-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutilo (0.55 g, 1.4 mmol, 55 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 396.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.48 (m, 4H), 2.05 (s, 3H).

Etapa 2: acetato de 1-(6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutilo. A una solución de acetato de 1-(3-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutilo (0.45 g, 1.14 mmol) en 1,4-dioxano (8.10 ml) y H_2O (0.90 ml) se le añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (4 M en THF, 1.424 g, 5.67 mmol) y carbonato de cesio (1.11 g, 3.40 mmol), y la mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min. Luego, se añadió $PdCl_2$(dppf) (0.083 g, 0.11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. sat. (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 3 %-10 % de EtOAc en hexano, para proporcionar acetato de 1-(6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutilo (0.15 g, 0.45 mmol, 40 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 332.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ. 8.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 11.8 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

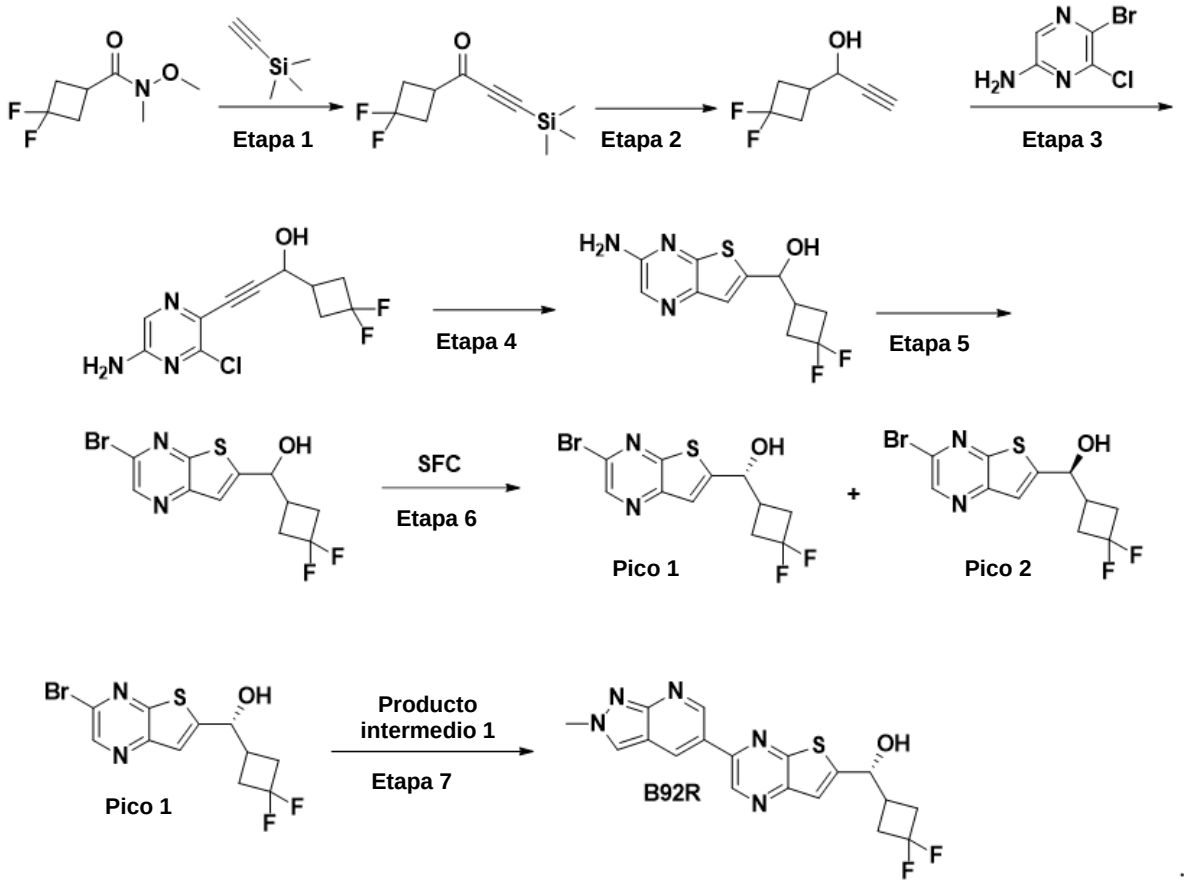
Etapa 3: 1-(6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol. A una solución de acetato de 1-(6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutilo (0.16 g, 0.48 mmol) en MeOH (4.80 ml) y H_2O (0.48 ml) se le añadió K_2CO_3 (200 mg, 1.5 mmol) a ta. La masa de reacción se agitó a ta durante 1 h. Luego, el solvente se concentró. El residuo se diluyó con H_2O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener 1-(6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol (120 mg, 0.41 mmol, 86 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 290.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.28 (td, *J* = 12.1, 3.3 Hz, 2H), 3.08 (td, *J* = 14.0, 10.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

Etapa 4: 3,3-difluoro-1-(3-metil-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)ciclobutan-1-ol. Una solución agitada de 1-(6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol (0.12 g, 0.41 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (161 mg, 0.62 mmol) y K_2CO_3 (0.172 g, 1.24 mmol) en 1,4-dioxano (4.32 ml) y H_2O (0.480 ml) se purgó con gas N_2 durante 5 min. Después de la purga, se añadió SPhos Pd G3 (32 mg, 0.04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Luego, la masa de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con NH_4Cl ac. sat. (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente lineal de 5 %-95 % de ACN en (0.1 % de NH_3) H_2O y un caudal de 15 ml/min, para obtener el Compuesto C77. *m/z* (ESI): 387.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, *J* = 2.3

Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.28 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.11 (td, *J* = 13.9, 10.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

Grupo 23

Ejemplo 23-1: (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(3-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)metanol B92R



Etapa 1: 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona. A una solución agitada de trimetilsilil acetileno (6.27 ml, 44.7 mmol) en THF (80 ml) a -78 °C bajo gas N_2 se añadió *n*-butil litio (2.5 M en hexano, 19.7 ml, 49.1 mmol) gota a gota a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Luego, se añadió 3,3-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida (8 g, 44.7 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C, y la reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (100 ml), se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con Et_2O al 5 % en éter de petróleo, para proporcionar 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona (6.0 g, 62 %

de rendimiento). RMN de ^{1}H (401 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3.18 - 3.11 (m, 1H), 3.01 - 2.73 (m, 4H), 0.28 (s, 9H).

Etapa 2: 1-(3,3-difluorociclobutil)prop-2-in-1-ol. A una solución agitada de 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona (6 g, 27.7 mmol) en MeOH (60 ml) bajo gas N_2 a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (2.099 g, 55.5 mmol), y la reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (60 ml) a 0 °C, se concentró parcialmente y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con EtOAc al 10 % en éter de petróleo, para proporcionar 1-(3,3-difluorociclobutil)prop-2-in-1-ol (3 g, 20.53 mmol, 74 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 5.67 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.25 (td, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 3.33 - 3.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.64 - 2.28 (m, 5H).

Etapa 3: 3-(5-amino-3-cloropirazin-2-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)prop-2-in-1-ol. A una solución agitada de 5-bromo-6-cloropirazin-2-amina (2 g, 9.6 mmol) en THF (20 ml) bajo N_2 se añadió yoduro de cobre(I) (0.091 g, 0.48 mmol), Et_3N (8.01 ml, 57.6 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (0.784 g, 0.96 mmol), y la mezcla se purgó bajo N_2 durante 5 min. Luego, se añadió 1-(3,3-difluorociclobutil)prop-2-in-1-ol (1.82 g, 12.5 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 h. Después, la masa de reacción se enfrió a ta y se concentró, seguido de la adición de H_2O (50 ml) y EtOAc (100 ml). La mezcla se filtró a través de celite y se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 40 %-50 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar 3-(5-amino-3-cloropirazin-2-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)prop-2-in-1-ol (1.6 g). *m/z* (ESI): 274.2 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.85 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 5H).

Etapa 4: (3-aminotieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol. A una solución agitada de 3-(5-amino-3-cloropirazin-2-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)prop-2-in-1-ol (1.6 g, 5.85 mmol) en DMF (16 ml) bajo gas N_2 se añadió sulfuro de sodio pentahidrato (3.93 g, 23.4 mmol) a ta, y la mezcla se agitó a 95 °C durante 2 h. Luego, la reacción se enfrió a ta y se añadieron H_2O (50 ml) y EtOAc (100 ml). La mezcla se filtró a través de celite y se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con 50 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar (3-aminotieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (0.8 g). *m/z* (ESI): 272.0 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (401 MHz,

DMSO-d_6) δ 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.08 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 5H).

Etapa 5: (3-bromotieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol. A una solución agitada de (3-aminotieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (0.8 g, 3 mmol) en dibromometano (16 ml) se le añadió nitrito de isoamilo (1.19 ml, 8.85 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió bromotrimetilsilano (2.34 ml, 17.7 mmol) a 0 °C, y la masa de reacción resultante se agitó a ta durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ ac. al 10 % y se extrajo con DCM (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con 5-10 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar (3-bromotieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (200 mg). *m/z* (ESI): 335.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 5H).

Etapa 6: Separación por SFC. La muestra de (3-bromotieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol se purificó mediante SFC mediante el uso de una columna Chiralpak IG 25 x 5.0 cm, 5 µm, eluyendo con una fase móvil de EtOH al 40 % en CO_2 líquido, usando un caudal de 150 ml/min para proporcionar un 1er pico de elución como (*R*)-(3-bromotieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol y un 2º pico de elución como (*S*)-(3-bromotieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol.

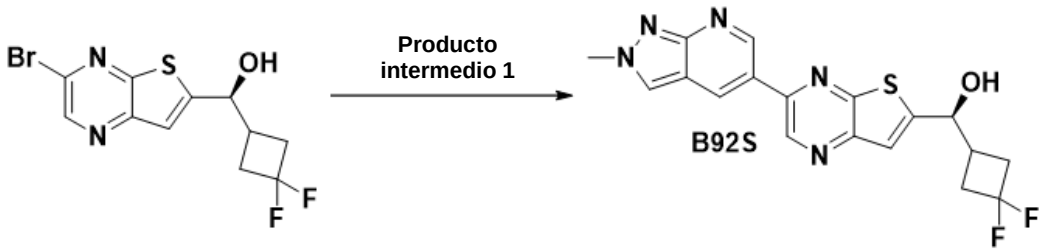
Pico 1. Se aisló (*R*)-(3-bromotieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol como el 1er isómero de elución (90 mg). *m/z* (ESI): 335.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.99 (m, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 5H).

Pico 2. Se aisló (*S*)-(3-bromotieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol como el 2º isómero de elución (45 mg). *m/z* (ESI): 335.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.99 (m, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 5H).

Etapa 7: (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(3-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)metanol. Una solución agitada de (*R*)-(3-bromotieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (90 mg, 0.27 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (90 mg, 0.35 mmol) y K_2CO_3 (111 g, 0.81 mmol) en 1,4-dioxano (1.4 ml) y H_2O (0.4 ml) se purgó con gas N_2 durante 2 min. Después de la purga, se añadió SPhos Pd G3 (21 mg, 0.03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Luego, la masa de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc (25 ml) y se concentró. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente lineal de 5 %-95 % de ACN en (0.1 % de NH_3) H_2O con un caudal de 15 ml/min, para obtener B92R (70 mg, 67 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 388.2

$(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 - 9.39 (m, 2H), 9.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.61 - 2.50 (m, 5H).

Ejemplo 23-2: (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(3-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)metanol B92S



(*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(3-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)metanol. Una solución agitada de (*S*)-(3-bromotieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (45 mg, 0.13 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (45 mg, 0.18 mmol) y K_2CO_3 (55.7 mg, 0.40 mmol) en 1,4-dioxano (0.72 ml) y H_2O (0.18 ml) se purgó con gas N_2 durante 2 min. Después de la purga, se añadió SPhos Pd G3 (10.5 mg, 0.013 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Luego, la reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc (15 ml) y se concentró. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente lineal de 5 %-95 % de ACN en (0.1 % de NH_3) H_2O con un caudal de 15 ml/min, para obtener B92S (45 mg, 87 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 388.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 - 9.39 (m, 2H), 9.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.62 - 2.50 (m, 5H).

Condiciones alternativas en referencia al Ejemplo 23-1:

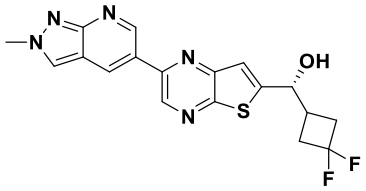
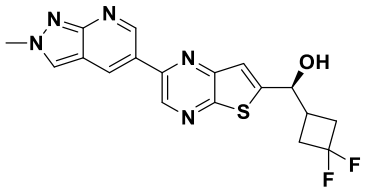
(1) Protección con Boc: A una mezcla agitada del producto de la Etapa 3 (1 equiv.) en THF (0.22 M) a ta en N_2 se añadieron trietilamina (3.0 equiv.), anhídrido de Boc (1.2 equiv.) y DMAP (0.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo, para proporcionar una mezcla de producto mono y diBoc que se usó directamente en la siguiente etapa.

(2) Desprotección: A una solución agitada del producto de la Etapa 4 en DCM (0.27 M) a 0 °C bajo N_2 se le añadió TFA (0.824 ml, 10.77 mmol, 10.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se inactivó con $NaHCO_3$ ac. al 10 %. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 × 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y

se concentró. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 30-40 % de acetato de etilo en éter de petróleo, para proporcionar el producto.

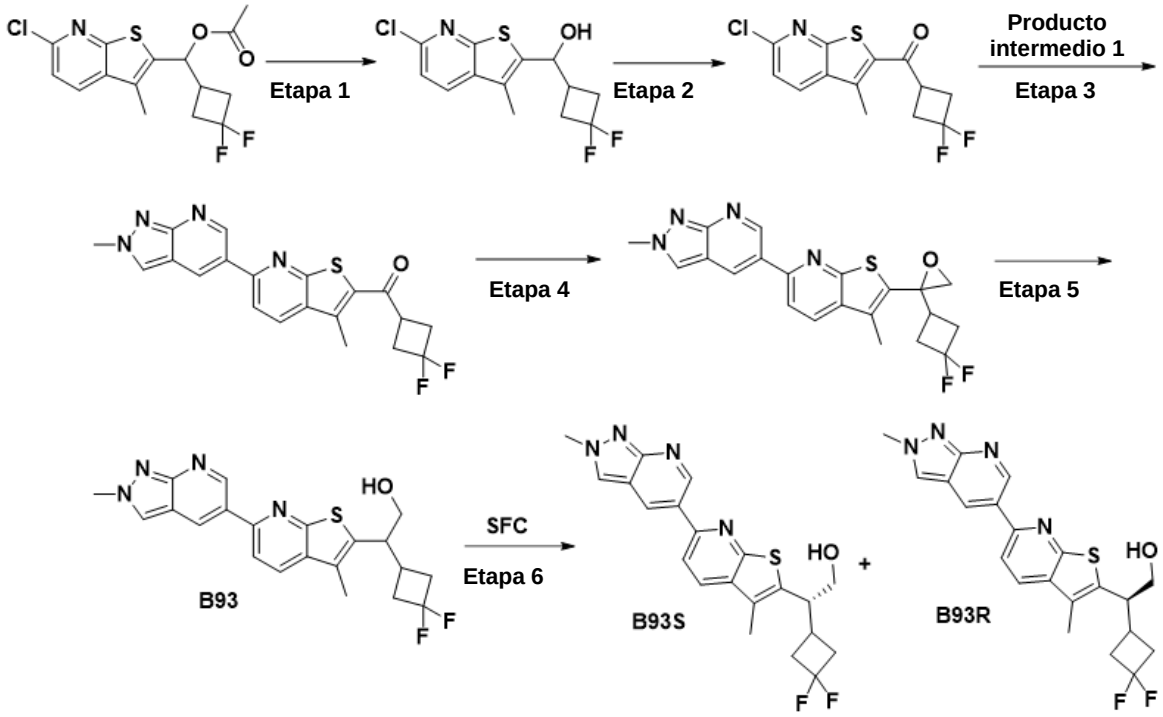
Los compuestos de la Tabla 23-1 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Grupo 23, usando materiales de partida apropiados (por ejemplo, aldehído/cetonas y ésteres de boronato). Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o se describen en la sección de Productos intermedios anterior.

Tabla 23-1

Ejemplo N.º	**Estructura química y nombre**	**LCMS: (ESI, ion +ve) *m/z*; RMN**	**Comentarios a la reacción**
B96R	 (*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)metanol	388.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 5H).	Se usaron condiciones alternativas (1) y (2)
B96S	 (*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(2-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]pirazin-6-il)metanol	388.2; RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.67 - 2.50 (m, 5H).	Se usaron condiciones alternativas (1) y (2)

Grupo 24

Ejemplo 24-1: (2*S*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol B93S; (2*R*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol B93R



Etapa 1: (6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol. A una solución de acetato de (6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metilo (1.9 g, 5.5 mmol) en MeOH (34.2 ml) y H_2O (3.80 ml) se le añadió K_2CO_3 (2.28 g, 16.5 mmol) a ta, y la masa de reacción se agitó durante 1 h. Luego, la solución se concentró, se diluyó con H_2O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 15 % a 30 % de EtOAc en hexano, para proporcionar (6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (1.4 g, 4.61 mmol, 84 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 304.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 22.0, 9.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).

Etapa 2: (6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona. A una solución de (6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (1.4 g, 4.6 mmol) en EtOAc (70.0 ml) se le añadió IBX (3.9 g, 13.8 mmol) a ta, y la reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Luego, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc (100 ml) y se concentró. El material en bruto se purificó mediante

cromatografía, eluyendo con un gradiente de 5 % a 12 % de EtOAc en hexano, para proporcionar (6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (1.1 g, 3.7 mmol, 79 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 302.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.06 - 2.90 (m, 4H), 2.74 (s, 3H).

Etapa 3: (3,3-difluorociclobutil)(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanona. Una solución agitada de (6-cloro-3-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (0.55 g, 1.82 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (0.708 g, 2.73 mmol) y K_2CO_3 (0.756 g, 5.47 mmol) en 1,4-dioxano (19.80 ml) y H_2O (2.200 ml) se purgó con gas N_2 durante 5 min. Después de la purga, se añadió SPhos Pd G3 (0.142 g, 0.182 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con MeOH al 10 % en DCM (200 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material en bruto se suspendió en EtOAc (75 ml) y se filtró, y el sólido resultante se lavó con éter de petróleo (100 ml) para proporcionar (3,3-difluorociclobutil)(3-metil-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanona (0.55 g, 1.38 mmol, 76 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 399.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.63 - 8.53 (m, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.88 (qd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 4H), 2.77 (s, 3H).

Etapa 4: 2-(2-(3,3-difluorociclobutil)oxiran-2-il)-3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridina. A una solución de *terc*-butóxido de potasio (0.186 g, 1.656 mmol) en dimetilsulfóxido (22.00 ml) a ta se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (0.365 g, 1.656 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de (3,3-difluorociclobutil) (3-metil-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)metanona (0.55 g, 1.380 mmol) en dimetilsulfóxido (22.00 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O a 0 °C (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. sat. (2 × 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente de 1 %-3 % de MeOH en DCM, para proporcionar 2-(2-(3,3-difluorociclobutil)oxiran-2-il)-3-metil-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridina (360 g, 0.87 mmol, 63 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 413.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.05 (tt, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).

Etapa 5: 2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etan-1-ol. A una solución agitada de 2-(2-(3,3-difluorociclobutil)oxiran-2-il)-3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridina (0.36 g, 0.87 mmol) en MeOH (7.20 ml) y THF (7.20 ml) se le añadió $Pd(OAc)_2$ (196 mg, 0.87 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió Pd/C al 10 % en peso (93 mg, 0.087 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h en una atmósfera de H_2. La reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH al 20 % en DCM (3 × 50 ml) y se concentró. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente lineal de 5 %-95 % de ACN en (0.1 % de NH_3) H_2O con un caudal de 15 ml/min, para obtener 2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(3-metil-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etan-1-ol (8 mg, 0.019 mmol, 16 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 415.2 $(M+H)^+$.

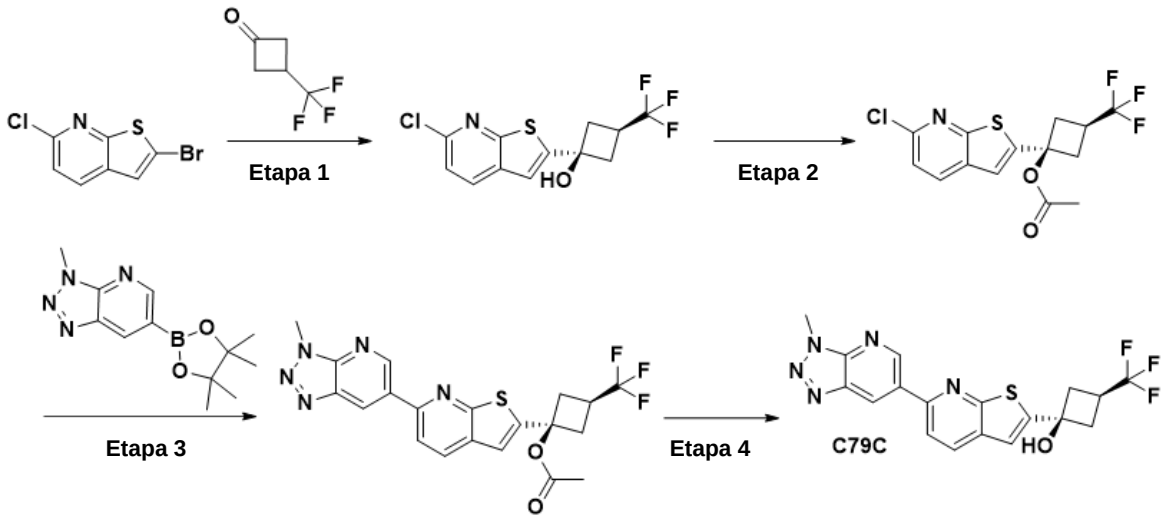
Etapa 6: Separación por SFC. Los estereoisómeros se purificaron mediante SFC usando una columna Chiralcel OJ-H 25 x 3.0 cm, 5 µm con una fase móvil de 30 % de (1:1) de MeOH:ACN en CO_2 líquido usando un caudal de 120 ml/min durante 9 min para proporcionar un 1er pico de elución como (2*S*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol y un 2º isómero de elución como (2*R*)-2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(3-metil-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)etanol.

Pico 1 - B93R se aisló como el 1er isómero de elución (36 mg). *m/z* (ESI): 415.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.64 (dt, *J* = 10.1, 5.3 Hz, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.86 - 2.71 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 1H).

Pico 2 - B93S se aisló como el 2º isómero de elución (32 mg). *m/z* (ESI): 415.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.65 (dt, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H).

Grupo 25

Ejemplo 25-1: *cis*-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutanol C79C



Etapa 1: *cis*-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol. A una solución de 2-bromo-6-clorotieno[2,3-*b*]piridina (200 mg, 0.8 mmol) y 3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ona (111 mg, 0.81 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se le añadió *n*-butil-litio (2.5 M en hexano, 0.48 ml, 1.2 mmol) gota a gota durante 5 min a -78 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 10 %-15 % de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar *cis*-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol (900 mg, 2.9 mmol). *m/z* (ESI): 308.1 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.08 (h, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.55 (dd, *J* = 9.9, 2.9 Hz, 2H).

Etapa 2: acetato de *cis*-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutilo. A una solución de *cis*-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol (700 mg, 2.3 mmol) en DCM (10.0 ml) a 0 °C se le añadió anhídrido acético (1.16 g, 11.4 mmol), *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (28 mg, 0.23 mmol) y Et_3N (0.460 g, 4.6 mmol). La masa de reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró, se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar acetato de *cis*-1-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutilo (500 mg, 1.4 mmol, 63 % de rendimiento). RMN de ^1H (401 MHz,

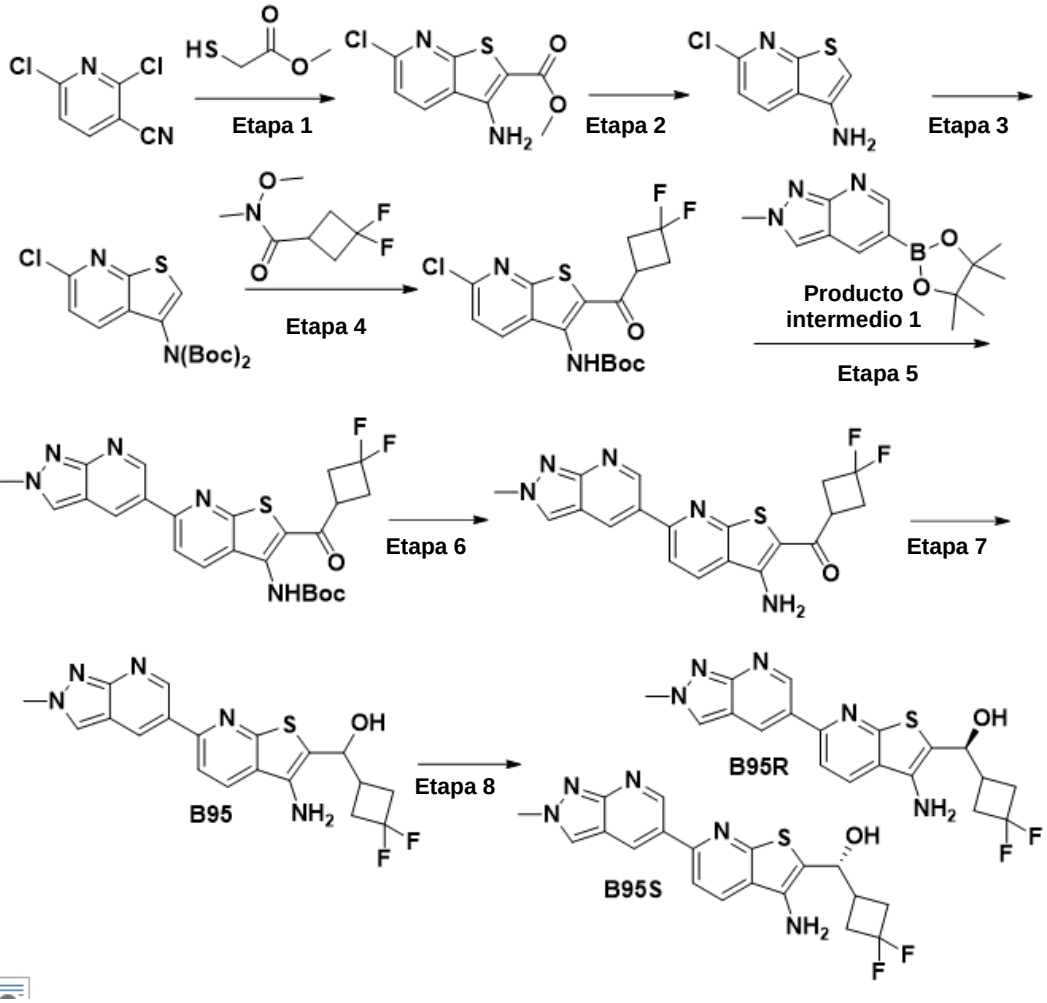
DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.22 (dt, *J* = 17.8, 8.9 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 11.0, 8.4, 2.8 Hz, 2H), 2.74 (td, *J* = 9.9, 2.9 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H).

Etapa 3: acetato de *cis*-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutilo. A una solución agitada de acetato de *cis-1*-(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutilo (100 mg, 0.29 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (112 mg, 0.43 mmol) y K_2CO_3 (119 mg, 0.86 mmol), y la reacción se purgó con N_2 durante 5 min. Después de la purga, se añadió Pd(dppf)Cl_2 (21 mg, 0.03 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. sat. (20 ml), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron para proporcionar acetato de *cis*-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutilo en bruto (0.065 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. *m/z* (ESI): 448.2 $(M+H)^+$.

Etapa 4: *cis*-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol. A una solución del acetato de *cis*-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutilo en bruto (65 mg, 0.16 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (0.185 g, 1.341 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. sat. (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con un gradiente de 40 % a 50 % de EtOAc en hexano, para proporcionar *cis*-1-(6-(3-metil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol (65 mg, 0.16 mmol, 60 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 406.0 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.11 (dq, *J* = 17.9, 9.0 Hz, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 11.0, 8.5, 2.9 Hz, 2H), 2.58 (dd, *J* = 9.9, 2.9 Hz, 2H).

Grupo 26

Ejemplo 26-1: (*S*)-(3-amino-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol B95S; (*R*)-(3-amino-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol B95R



Etapa 1: 3-amino-6-clorotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo. A una solución de 2,6-dicloronicotinonitrilo (20 g, 116 mmol) y 2-mercaptoacetato de metilo (12.3 g, 116 mmol) en DMF (200 ml) a 0 °C se le añadió KOH (25.9 g, 462 mmol) en agua (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego, la masa de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se filtró para proporcionar 3-amino-6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (6.5 g, 26.8 mmol, 23.2 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 243.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

Etapa 2: 6-clorotieno[2,3-b]piridin-3-amina. Una solución de 3-amino-6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (6.5 g, 26.8 mmol) y cloruro de litio (5.68 g, 134 mmol) en dimetilsulfóxido (40 ml) se agitó a 145 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó

enfriar a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. sat. (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar 6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-3-amina (1.50 g, 8.12 mmol, 30.3 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 185.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.52 (s, 2H).

Etapa 3: (*terc*-butoxicarbonil)(6-clorotieno[2,3-b]piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de 6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-3-amina (1.50 g, 8.12 mmol) en THF (30 ml) se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (0.993 g, 8.12 mmol), Boc-anhídrido (2.83 ml, 12.2 mmol) y TEA (2.27 ml, 16.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. sat. (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar (*terc*-butoxicarbonil)(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1.5 g, 3.90 mmol, 48.0 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 385.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 1.36 (s, 18H).

Etapa 4: (6-cloro-2-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución a -78 °C de (*terc*-butoxicarbonil)(6-clorotieno[2,3-*b*]piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1.4 g, 3.64 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de LDA en THF (2.0 M, 2.73 ml, 5.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadir 3,3-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilciclobutano-1-carboxamida (1.30 g, 7.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h antes de inactivarse con NH_4Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar (6-cloro-2-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (800 mg, 1.192 mmol, 32.8 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 403.0 $(M+H)^+$.

Etapa 5: (*2*-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il)carbamato de terc-butilo. Se purgó una mezcla de (6-cloro-2-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 0.993 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (334 mg, 1.291 mmol) y carbonato de potasio (412 mg, 2.98 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (3.0 ml) con N_2 durante 5 min. Se añadió SPhos Pd G3 (77 mg, 0.099 mmol) y la mezcla

de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. sat. (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (2-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa (480 mg). *m/z* (ESI): 500.2 $(M+H)^+$.

Etapa 6: (3-amino-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona. A una solución de (2-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (0.400 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 N, 500 µl, 2.002 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (3-amino-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (150 mg, 0.376 mmol, 94.0 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 400.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 3H), 4.25 (s, 3H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 4H).

Etapa 7: 6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol. A una solución de (3-amino-6-(2-metil-*2H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (150 mg, 0.376 mmol) en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió borohidruro de sodio (14.2 mg, 0.376 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, momento en el que se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. sat. (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (3-amino-6-(2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)(3,3-difluorociclobutil)metanol (120 mg, 0.299 mmol, 80 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 402.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.10 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.75 - 2.42 (m, 5H).

Etapa 8: Purificación de SFC. La muestra se purificó mediante SFC usando una columna Chiral Pak IB N-5 250 × 30 mm, 5 µ, con una fase móvil de (1:1) EtOH:IPA en CO_2 con un caudal de 140 ml/min para generar el pico 1 y el pico 2.

Pico 1: B95R. (20 mg, 0.050 mmol, 15.38 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 402.2 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s,

1H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.87 (s a, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.10 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.72 - 2.40 (m, 5H).

Pico 2: B95S. (11 mg, 0.027 mmol, 8.46 % de rendimiento). *m/z* (ESI): 402.2 $(M+H)^+$. RMN de ^{1}H (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.91 (s a, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.10 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H) 2.72 - 2.42 (m, 5H).

SECCIÓN 3: ENSAYOS BIOQUÍMICOS Y CELULARES

Ejemplo 27: Estudio de inhibición

La respuesta a la dosis del compuesto de su inhibición de la actividad de 15-PGDH se determinó en ensayos enzimáticos de 15-PGDH recombinante humana. Estos ensayos midieron la actividad enzimática de 15-PGDH cuantificando la cantidad de NADH producida durante una reacción de 60 minutos iniciada por la adición de PGE2 y NAD+. En las condiciones de estos experimentos, el aumento de la señal de NADH tras la oxidación de PGE2 y la reducción de NAD+ fue linealmente proporcional a la actividad enzimática de 15-PGDH. Los ensayos enzimáticos de 15-PGDH recombinante humana, de ratón, rata y perro se realizaron en un volumen de 25 µl de tampón de reacción que contiene Tris 50 mM, pH 7.5, Tween-20 al 0.01 % y DTT 100 µM en una placa de microtitulación de 384 pozos. En los experimentos de concentración-respuesta con los compuestos probados, se preincubaron 22 concentraciones de diluciones en serie de 2 veces en DMSO con 15-PGDH durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego, se añadieron PGE2 y ß-NAD+ para iniciar la reacción de 15-PGDH. Después de 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se inactivó y se midió la señal de NADH usando un lector de placas de microtitulación.

Los siguientes datos (Tabla 27-1) proporcionan la CI50 en µM de cada compuesto para inhibir la actividad enzimática de la 15-PGDH recombinante en el ensayo descrito anteriormente.

Tabla 27-1

ID	PGDH-Lumi CI_{50} (µM)
A3	0.671
A4	> 100.0
B1	0.0586
B2	0.00151
B3	0.0643

B4	0.0397
C23	5.43E-4
C24	0.23
B5	0.0784
B6	0.00293
B7	0.0149
B8	3.93E-4
A2	2.16
B9	17.7
B10	0.139
B11	0.00712
B12	0.0578
B13	9.01E-4
B6R	0.00184
B6S	0.0896
B15	7.01E-4
B16	4.71E-4
B11S	0.0981
B11R	0.00342
B13R	5.70E-4
B13S	0.0236

B18	3.82E-4
C20	0.0860
C21	0.00176
C22	0.257
B19	5.38E-4
B15S	0.150
B15R	4.01E-4
B19RR	2.44E-4
B19SR	0.00187
C18	0.0129
C19	0.0406
B22	5.13E-4
A1	0.159
B23	3.41E-4
B24	5.17E-4
B25	0.00585
B19(RS)S	6.37E-4
B27	4.02E-4
B28	4.63E-4
B29	3.80E-4
C15	0.00285

C16	0.235
C17	1.265
B30	2.60E-4
B31	4.20E-4
C12	0.00727
C13	0.761
C14	0.555
B32	0.00118
C8	0.0677
C9	0.419
C10	0.195
C11	0.101
C7	2.92
C6	0.544
C5	3.71E-4
C4	1.80
B33	0.0270
B34S	4.7
B34R	0.0124
B34	0.0207
B35S	0.149

B35R	0.00109
C3	0.807
B37S	1.88
B37R	0.00874
B38S	1.01
B38R	0.093
C2	0.225
B39S	0.184
B39R	4.23E-4
B40S	3.4
B40R	0.00716
C1	0.0438
B41R	9.55E-4
B41S	0.151
B42	0.0128
B43S	0.626
B43R	0.0138
B44S	0.133
B44R	4.64E-4
B45	0.00864
B46S	0.00210

B46R	2.77E-4
B47S	7.58E-4
B47R	2.098E-4
B48S	0.0118
B48R	4.00E-4
B49R	2.60E-4
B49S	0.00930
B50S	0.00186
B50R	3.43E-4
B51S	0.00658
B51R	1.64E-4
B52S	0.00160
B52R	2.91E-4
B53S	4.36E-4
B53R	2.22E-4
B54S	0.757
B54R	0.00411
B54	0.00935
B55S	0.00264
B55R	3.08E-4
B56S	0.0183

B56R	6.03E-4
B56	0.00115
B57S	0.0132
B57R	3.20E-4
B58S	0.111
B58R	2.40E-4
B58	4.88E-4
B59S	1.10
B59	0.00841
B59R	0.00475
B60S	0.308
B60	0.00303
B60R	0.00117
B61S	0.0606
B61	4.0E-4
B61R	2.25E-4
B62	0.0207
B63	0.015
B64S	5.97E-4
B64R	3.25E-4
B65S	0.0231

B65R	3.81E-4
B65	9.44E-4
B66	9.48E-4
B66S	0.155
B66R	3.96E-4
B30S	3.50E-4
B30R	1.59E-4
B49	6.08E-4
B31S	0.00564
B31R	2.03E-4
B24R	2.58E-4
B24S	0.0159
B27S	0.0123
B27R	2.55E-4
B29S	0.0105
B29R	2.09E-4
B71	7.49E-4
B16S	0.027
B16R	3.25E-4
B28S	0.0122
B28R	4.24E-4

B23S	0.121
B23R	4.22E-4
C25	3.32E-4
C26	2.73E-4
C27	3.79E-4
C28	4.72E-4
C29C	3.00E-4
C30C	2.78E-4
C31C	3.56E-4
B72S	0.00958
B72R	2.16E-4
C32	3.69E-4
B73S	7.91E-4
B73R	4.12E-4
C33	0.00255
C34	7.8E-4
C35	8.32E-4
C36	7.56E-4
C37	0.00901
C38	0.00459
B74R	0.00476

B74S	0.0241
C39	0.01
C40T	0.00658
B75R	3.82E-4
B75S	0.0254
B76R	3.87E-4
B76S	7.18E-4
C41	0.00124
C42	0.0238
B77R	0.00493
B77S	0.154
B78R	0.017
B78S	0.896
C43	0.0053
B79R	3.99E-4
B79S	7.06E-4
C44	0.00756
C45	0.00168
B80R	0.0467
B80S	0.00116
C46	0.0261

C47	9.96E-4
D1S	0.00117
D1R	6.05E-4
C48	0.0277
C49	0.0132
C50	0.0347
C51	0.00219
C52	3.61E-4
C53	3.63E-4
C54	0.00351
C55	8.21E-4
B82S	0.00165
B82R	3.98E-4
C56T	0.00118
C56C	4.23E-4
C57	6.2E-4
C58C	8.89E-4
C59T	7.27E-4
C59C	5.84E-4
B83S	0.00513
B83R	2.96E-4

C60	0.0521
C61	2.8E-4
C62C	3.66E-4
C63T	3.76E-4
C63C	4.29E-4
C64SR	0.466
C64RS	0.0209
C65S	1.99
C65R	0.0326
C66T	4.7E-4
C66C	8.52E-4
C67C	5.34E-4
C68	5.8E-4
C69C	0.00116
C70RR	0.403
C70RS	3.86
C70SR	2.26
C71C	5.4E-4
C70SS	2.28
C73	0.00244
C74C	4.58E-4

B84RC	4.7E-4
B84SC	0.00153
B84RT	3.65E-4
B84ST	0.00121
C75C	7.07E-4
B85SS	0.00332
B85RR	4.7E-4
B85RS	3.79E-4
B85SR	0.00122
B86S	0.286
B86R	5.04E-4
B87R	4.94E-4
B87S	0.0288
B88RC	5.05E-4
C76C	8.3167E-4
B88SC	0.0101
B88RT	5.24E-4
B88ST	0.00112
D2	0.537
C77	0.00769
C78C	0.00103

C79C	5.85E-4
C80C	7.7067E-4
D3R	21.7
D3S	11.5
D4S	0.426
D4R	0.243
C81C	6.4133E-4
C82C	0.00949
B89S	0.922
B89R	0.00177
B90S	0.488
B90R	9.52E-4
D5C	0.198
B91S	0.0349
B91R	5.44E-4
C40C	7.42E-4
C83C	0.00533
D6C	1.03
C84C	0.00779
C85C	0.00289
C86C	0.00152

D7R	0.0247
D7S	0.265
C87C	6.1033E-4
C88T	3.47E-4
C88C	5.03E-4
C89C	0.0338
C90C	0.0144
C91T	0.00214
C91C	7.99E-4
C92C	0.00146
C93C	5.87E-4
B92R	5.11E-4
B92S	0.00514
B93R	0.174
B93S	0.00264
C94C	0.002
C95C	0.00126
C96C	7.55E-4
C96T	4.45E-4
C97C	3.33E-4
C98T	0.00173

C98C	0.00869
C99C	2.91E-4
C100C	3.0E-4
C101C	4.96E-4
C102C	9.71E-4
C103C	3.02E-4
C104T	5.15E-4
C105C	2.94E-4
C106T	0.0242
C106C	0.0167
C107	4.9E-4
C108	6.71E-4
B94SR	6.4E-4
B94RS	3.25E-4
B94SS	0.00123
B94RR	3.4E-4
C109C	0.00335
C104C	0.00388
C111C	0.00109
C112C	5.89E-4
C113T	4.26E-4

C113C	0.00142
C114T	4.88E-4
C114C	3.23E-4
C115T	5.13E-4
C115C	3.93E-4
C116	4.3E-4
C117C	4.29E-4
C118T	8.64E-4
C118C	5.57E-4
C119C	0.0028
C120C	0.101
B95R	0.00121
B95S	0.00643
C121T	0.00652
C121C	0.0104
C122C	0.00683
C123C	9.67E-4
C124C	0.00201
C125T	7.5E-4
C125C	8.17E-4
C102T	0.00165

C126C	0.0116
C127C	0.0064
C128C	6.20E-04
C129C	0.0035
B96R	4.40E-04
B96S	0.0031

Ejemplo 28: Estudio celular de unión a 15-PGDH

Este ensayo se usó para la cuantificación de prostaglandina E2 nativa inducida por IL-1β (PGE2) producida por células A549 (células epiteliales de carcinoma de pulmón) en sobrenadantes de cultivo celular. La inhibición de 15-PGDH bloquea la degradación de PGE2 y dio como resultado la acumulación de PGE2 sobre el nivel basal. En resumen, las células A549 se trataron con 2.5 ng/ml de IL-1β (EC_{80}) y un inhibidor de 15-PGDH durante 24 horas. La PGE2 se detectó en un ensayo HTRF competitivo mediante el uso de anticuerpo anti PGE2 marcado con criptato de Europio y PGE2 marcado con deuterio. La PGE2 presente en la muestra compite con la unión entre las dos soluciones de detección de HTRF (reactivos) y, por lo tanto, evita que tenga lugar FRET. La señal específica es inversamente proporcional a la concentración de PGE2. A partir de estos datos de enlace, se calcularon los valores de CI50.

Los siguientes datos (Tabla 28-1) proporcionan la CI50 en µM para cada compuesto para inhibir la actividad enzimática de la 15-PGDH recombinante (nativa o celular) en el ensayo celular.

Tabla 28-1

ID	**Ensayo celular A549 CI50 (µM)**
B2	0.00104
C23	0.00477
B6	0.0394
B8	9.19E-4
B11	0.0319

B13	0.00419
B6R	0.00486
B6S	0.102
B15	9.57E-4
B16	0.00119
B11R	0.0269
B13R	0.0032
B18	9.18E-5
C21	0.0189
B19	1.71E-4
B15S	4.99E-4
B15R	5.61E-4
B19RR	3.81E-4
B19SR	0.00353
B22	0.00129
B23	0.00141
B24	5.79E-4
B25	0.0164
B19(RS)S	0.00103
B27	5.97E-4
B28	0.00107

B29	0.00104
C15	0.0128
B30	7.95E-4
B31	5.53E-4
B32	0.00749
C5	0.00169
B34R	0.0398
B35R	0.0182
B37R	0.0617
B39R	0.00237
B41R	0.00216
B43R	0.196
B44R	0.00261
B46S	0.01735
B46R	6.97E-4
B47S	0.00193
B47R	3.66E-4
B48R	0.00177
B49R	7.23E-4
B50S	0.00799
B50R	5.20E-4

B51R	3.57E-4
B52S	0.0117
B52R	6.9E-4
B53S	2.88E-4
B53R	3.54E-4
B54R	0.0118
B55S	0.0118
B55R	6.57E-4
B56R	0.00247
B56	0.00322
B57R	6.57E-4
B58R	0.00141
B58	0.00250
B59R	0.00779
B60	0.00936
B60R	0.00338
B61	0.00180
B61R	6.97E-4
B64S	4.83E-4
B64R	3.11E-4
B65R	2.63E-4

B65	4.37E-4
B66	8.29E-4
B66R	3.03E-4
B30S	4.06E-4
B30R	2.33E-4
B49	7.39E-4
B31R	5.3E-4
B24R	6.14E-4
B27S	0.00178
B27R	7.28E-4
B29S	0.00308
B29R	7.45E-4
B16S	0.00958
B16R	1.49E-4
B28S	0.00956
B28R	1.6E-4
B23S	0.0192
B23R	3.89E-4
C25	1.4E-4
C26	6.01E-5
C27	5.82E-5

C28	4.52E-4
C29C	5.13E-5
C30C	1.37E-4
C31C	1.57E-4
B72S	0.00527
B72R	4.79E-5
C32	2.55E-4
B73S	8.63E-4
B73R	6.1E-5
C33	0.00108
C34	0.00135
C35	0.00135
C36	3.48E-4
C37	0.00228
C38	0.00375
B74R	4.94E-4
B74S	0.00448
C39	0.00287
C40T	0.00336
B75R	1.62E-5
B75S	0.0125

B76R	1.26E-5
B76S	7.25E-4
C41	0.00215
C42	0.00681
B77R	0.00129
B77S	0.0114
B78R	0.00249
B78S	0.0571
C43	0.00634
B79R	9.4E-6
B79S	3.7E-4
C44	0.00617
C45	0.00135
B80S	3.39E-4
C46	0.0123
C47	3.73E-4
D1S	6.56E-4
D1R	8.22E-5
C48	0.00736
C49	0.00182
C50	0.0111

C51	0.0011
C52	9.38E-5
C53	3.61E-5
C54	0.00306
C55	0.00159
B82R	1.24E-5
C56T	9.97E-4
C56C	1.8E-4
C57	1.43E-4
C58C	5.19E-4
C59T	1.6E-4
C59C	1.13E-4
B83S	0.00111
B83R	1.03E-5
C60	0.0267
C61	5.94E-5
C62C	3.21E-5
C63T	8.63E-5
C63C	1.15E-4
C64RS	0.00325
C65R	0.00345

C66T	2.23E-5
C66C	2.06E-4
C67C	1.87E-5
C68	3.61E-4
C69C	7.22E-4
C70RR	0.117
C70RS	> 0.75
C70SR	0.172
C71C	1.42E-4
C70SS	0.316
C73	0.00126
C74C	1.92E-4
B84RC	4.92E-4
B84SC	0.00145
B84RT	5.15E-4
B84ST	6.42E-4
C75C	0.00107
B85SS	0.00283
B85RR	7.04E-4
B85RS	5.17E-4
B85SR	0.0015

B86S	0.00161
B86R	4.99E-4
B87R	6.67E-4
B87S	5.72E-4
B88RC	4.38E-4
C76C	0.00103
B88SC	5.22E-4
B88RT	5.11E-4
B88ST	5.04E-4
D2	0.268
C77	0.00915
C78C	0.00242
C79C	8.32E-4
C80C	0.00126
D3R	0.289
D3S	> 0.75
D4S	0.305
D4R	0.187
C81C	0.00269
C82C	0.0342
B89S	0.375

B89R	0.00482
B90S	0.237
B90R	8.57E-4
D5C	0.253
B91S	0.00237
B91R	0.00109
C40C	0.00122
C83C	0.0123
D6C	0.354
C84C	0.0132
C85C	0.0076
C86C	0.00412
D7R	0.0618
D7S	0.168
C87C	8.42E-4
C88T	5.89E-4
C88C	4.55E-4
C89C	0.0491
C90C	0.033
C91T	0.00585
C91C	0.00222

C92C	0.00527
C93C	0.00196
B92R	4.09E-4
B92S	0.00344
B93R	0.245
B93S	0.0142
C94C	0.00145
C95C	0.00976
C96C	0.00233
C96T	0.00139
C97C	0.00146
C98T	0.00266
C98C	0.0187
C99C	6.66E-4
C100C	6.71E-4
C101C	8.47E-4
C102C	0.00253
C103C	0.00243
C104T	0.00144
C105C	7.88E-4
C106T	0.0452

C106C	0.0294
C107	9.89E-4
C108	0.00125
B94SR	0.00264
B94RS	6.57E-4
B94SS	0.00363
B94RR	6.61E-4
C109C	0.00848
C104C	0.0113
C111C	0.00395
C112C	0.00315
C113T	0.00111
C113C	0.00719
C114T	6.69E-4
C114C	8.21E-4
C115T	0.00139
C115C	9.78E-4
C116	0.00195
C117C	0.00146
C118T	0.00273
C118C	0.00221

C119C	0.00666
C120C	0.0667
B95R	0.00164
B95S	0.00946
C121T	0.0134
C121C	0.0238
C122C	0.0183
C123C	0.00618
C124C	0.0159
C125T	0.00542
C125C	0.0029
C102T	0.00577
C126C	0.029

Ejemplo 29-1: Estudios de DSS con ratones in vivo - Longitud de colon

En este estudio, ratones hembra C57BL/6 de 12 semanas de edad (Taconic, Cambridge City) se complementaron con DSS al 2.5 % (MP Biomedicals, PM 36,000-50,000) en agua potable durante los días 0-7, y luego se cambiaron a agua potable normal a partir del día 7 y continuaron hasta el día 10. Los ratones se trataron una vez/dos veces al día mediante sonda oral con diferentes compuestos de Fórmula (A) (por ejemplo, B15S, B15R, B30R o B41R) en diferentes niveles de dosificación o con solución de vehículo de HPMC al 2 %, Tween 80 al 1 % (p/v) en agua DI a partir del día 0. Los ratones se sacrificaron el día 10 para la evaluación de la longitud del colon. El modelo de colitis inducido por DSS es un modelo animal ampliamente usado para estudiar la patogénesis y los posibles tratamientos para la CU, que es una forma primaria de EII. La ingesta de agua de DSS causa lesión y erosión de la mucosa colónica, pérdida de glándulas e infiltración de células inmunitarias proinflamatorias en el tejido del colon, seguido de reparación de la mucosa y remodelación del tejido. Esto se manifiesta por un colon

acortado, cuyo grado se correlaciona bien con la gravedad de la lesión de la mucosa en este modelo de ratón de colitis experimental inducida por DSS.

La Figura 1A proporciona resultados para ratones tratados con B15S frente a vehículo (o ratones sin tratamiento previo que no fueron tratados). El tratamiento con B15S a 5 mg/kg y 20 mg/kg una vez al día mostró una mejora significativa de la longitud del colon en comparación con el grupo de vehículo. En la Tabla 29-1 se resumen los valores medios finales del % de peso corporal y de la longitud del colon de los diferentes grupos. El % de reducción de la longitud del colon de los grupos de tratamiento con vehículo y B15S se compara con el grupo sin tratamiento previo. El % de recuperación de la longitud del colon de los grupos de tratamiento con B15S se compara con el grupo de vehículo.

Tabla 29-1 (B15S)

Grupo	Media de longitud del colon (cm)	Valor p (frente a vehículo)	% de reducción (frente a sin tratamiento previo)	% de recuperación (frente a vehículo)
Sin tratamiento previo (n = 9)	8.66			
Vehículo (n = 10)	6.18	<0.0001	28.6	
0.625 mpk, BID (n = 10)	6.51	0.3926	24.8	13.4
1.25 mpk, QD (n = 9)	6.60	0.1608	23.7	17.0
2.5 mpk, BID (n = 10)	6.52	0.3399	24.7	13.7
5 mpk, QD (n = 10)	6.90	**0.0031	20.3	29.0
20 mpk, QD (n = 10)	6.97	**0.0010	19.5	31.9

La Figura 1B proporciona resultados para ratones tratados con B15R frente a vehículo (o ratones sin tratamiento previo que no fueron tratados). El tratamiento con B15R a diferentes dosis diarias mostró una mejora significativa de la longitud del colon en comparación con el grupo de vehículo. En la Tabla 29-2 se resumen los valores medios finales del % de peso corporal y de la longitud del colon de los diferentes grupos. El % de reducción de la longitud del colon de los grupos de tratamiento con vehículo y B15R se compara con el grupo sin tratamiento previo. El % de recuperación de la longitud del colon de los grupos de tratamiento con B15R se compara con el grupo de vehículo. En particular, el enantiómero S de B15S es alrededor de 200 veces menos potente que B15R en el ensayo bioquímico. La diferencia en la potencia mostrada en los estudios de eficacia de DSS está en línea con su potencia en ensayos bioquímicos y celulares.

Tabla 29-2 (B15R)

Grupo	Media de longitud del colon (cm)	Valor p (frente a vehículo)	% de reducción (frente a sin tratamiento previo)	% de recuperación (frente a vehículo)
Sin tratamiento previo (n = 9)	8.94			
Vehículo (n = 10)	6.62	<0.0001	25.93	
0.625 mpk, BID (n = 10)	7.6	**0.0015	14.97	42.29
1.25 mpk, QD (n = 10)	7.84	<0.0001	12.28	57.64
2.5 mpk, BID (n = 10)	8.09	<0.0001	8.09	63.43
5 mpk, QD (n = 10)	7.89	<0.0001	11.72	54.80

Como se señaló anteriormente, se realizó un análisis histopatológico en los ratones tratados con B15R. El tratamiento de ratones con B15R dio como resultado una disminución de la gravedad de la colitis inducida por DSS en todas las dosis evaluadas para la suma de las puntuaciones de histopatología, puntuaciones de inflamación, puntuaciones de erosión y puntuaciones de pérdida de glándulas, en comparación con los ratones expuestos a DSS y tratados con vehículo.

La Figura 1C proporciona resultados para ratones tratados con B30R frente a vehículo (o ratones sin tratamiento previo que no fueron tratados). El tratamiento con B30R a diferentes dosis diarias mostró una mejora significativa de la longitud del colon en comparación con el grupo de vehículo. En la Tabla 29-3 se resumen los valores medios finales del % de peso corporal y de la longitud del colon de los diferentes grupos. El % de reducción de la longitud del colon de los grupos de tratamiento con vehículo y B30R se compara con el grupo sin tratamiento previo. El % de recuperación de la longitud del colon de los grupos de tratamiento con B30R se compara con el grupo de vehículo.

Tabla 29-3 (B30R)

Grupo	Media de longitud del colon (cm)	Valor p (frente a vehículo)	% de reducción (frente a sin tratamiento previo)	% de recuperación (frente a vehículo)
Sin tratamiento previo (n = 7)	8.414	<0.0001		
Vehículo (n = 10)	6.60		21.562 %	
0.625 mpk, BID (n = 9)	7.622	<0.001	9.413 %	56.343 %
1.25 mpk, QD (n = 9)	7.733	<0.001	8.093 %	62.467 %
2.5 mpk, BID (n = 10)	7.780	<0.0001	7.538 %	65.039 %
5 mpk, QD (n = 10)	8.360	<0.0001	0.645 %	97.008 %
10 mpk, QD (n = 10)	8.110	<0.0001	3.616 %	83.228 %
20 mpk, QD (n = 8)	8.188	<0.0001	2.265 %	87.5 %

La Figura 1D proporciona resultados para ratones tratados con B41R frente a vehículo (o ratones sin tratamiento previo que no fueron tratados). El tratamiento con B41R a 2.5 mg/kg y 10 mg/kg al día mostró una mejora significativa de la longitud del colon en comparación con el grupo de vehículo. En la Tabla 29-4 se resumen los valores medios finales del % de peso corporal y de la longitud del colon de los diferentes grupos. El % de reducción de la longitud del colon de los grupos de tratamiento con vehículo y B41R se compara con el grupo sin tratamiento previo. El % de recuperación de la longitud del colon de los grupos de tratamiento con B41R se compara con el grupo de vehículo.

Tabla 29-4 (B41R)

Grupo	Media de longitud del colon (cm)	Valor p (frente a vehículo)	% de reducción (frente a sin tratamiento previo)	% de recuperación (frente a vehículo)
Sin tratamiento previo (n = 10)	8.2	<0.0001		
Vehículo (n = 10)	6.59		19.63 %	
0.1 mpk, QD (n = 10)	7.0	0.4570	14.63 %	25.46 %
0.25 mpk, QD (n = 10)	6.8	0.9735	17.44 %	11.18 %
0.625 mpk, QD (n = 10)	7.3	0.0697	11.59 %	40.99 %
2.5 mpk, QD (n = 10)	7.3	0.0355	10.73 %	45.34 %

10 mpk, QD (n = 10)	7.9	<0.0001	3.52 %	82.06 %

Ejemplo 29-2: Estudios de DSS en ratones in vivo - Análisis histopatológico

El análisis histopatológico se realizó en los ratones C57BL/6 del estudio DSS descrito anteriormente. El análisis se realizó en ratones de los grupos B15R, B30R o B41R. En resumen, los tejidos de colon de ratón se recogieron en la necropsia, se lavaron con PBS, se manipularon intactos en rollos Swiss modificados individuales, se colocaron en casetes de tejido separados y se fijaron durante aproximadamente 24 horas por inmersión en formalina tamponada neutra al 10 % seguido de transferencia a etanol al 70 %. Los tejidos fijos se procesaron de forma rutinaria, se embebieron en parafina, se seccionaron, se montaron en portaobjetos de vidrio y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Se escanearon diapositivas de vidrio y se accedió a imágenes digitales para la evaluación histopatológica. Antes de la evaluación histopatológica, los metadatos de todas las imágenes digitales revisadas se exportaron de una base de datos de la plataforma de patología digital a una hoja de cálculo de Excel, seguido de la asignación de cada imagen digital con un número aleatorio (mayor que 0 y menor que 1) usando la función RAND en Excel. Desde el número aleatorio más pequeño hasta el más grande asignado, cada imagen digital se recuperó para su evaluación usando solo el código de inventario RTLIMS como identificador único para cada imagen digital. Cada imagen digital se revisó individualmente sin conocimiento del grupo de tratamiento (evaluación ciega/enmascarada) y con la imagen de la etiqueta de la diapositiva oculta al ver las imágenes digitales. Al finalizar la evaluación y puntuación de histopatología, se reveló la imagen de la etiqueta de la diapositiva y se registró y verificó que la identificación del animal estaba asociada con el identificador único del código de inventario RTLIMS. La puntuación de los tejidos para la colitis inducida por DSS se realizó usando un sistema de puntuación y criterios modificados y adaptados de BolderBioPATH, Inc./Inotiv. Los datos ordinales (puntuaciones histopatológicas) se analizaron usando una prueba de análisis de varianza unidireccional no paramétrica de Kruskal-Wallis seguida de una prueba de comparación múltiple de Dunn (GraphPad Prism).

Se usaron los siguientes sistemas de puntuación para proporcionar puntuaciones histológicas:

Tabla 29-5 - Puntuación de inflamación

Puntuación	Criterios de puntuación de inflamación
0	Sin inflamación.
0.5	Muy baja: 1 o 2 focos pequeños de células inflamatorias mononucleares, afectando menos del 1 % de la mucosa.

1	Mínima: áreas focales más grandes de células inflamatorias mononucleares y neutrófilos que afectan al 1-10 % de la mucosa o mínimo difuso, pueden estar principalmente en áreas de edema submucoso.
2	Leve: difusa leve o multifocal, que afecta al 11-25 % de la mucosa con menor separación focal o multifocal de la glándula; sin separación en la mayoría de las áreas.
3	Moderada: 26-50 % de la mucosa afectada con mínima a leve separación focal o multifocal de las glándulas por infiltrado celular inflamatorio, más leve en las áreas restantes de la mucosa con algunas áreas que no tienen separación de las glándulas por inflamación.
4	Marcada: 51-75 % de la mucosa afectada con separación leve a moderada de las glándulas por infiltrado celular inflamatorio, mínima a leve en las áreas restantes de la mucosa, pero todas las glándulas tienen cierta separación por infiltrado.
5	Intensa: 76-100 % de la mucosa afectada con áreas moderadas a marcadas de separación de glándulas por infiltrado de células inflamatorias; leve a moderado en las áreas restantes de la mucosa.

Tabla 29-6 - Puntuación de pérdida de glándulas

Puntuación	Criterios de puntuación de pérdida de glándulas
0	No hay pérdida de glándulas.
0.5	Muy baja: 1 o 2 pequeñas áreas focales de pérdida de glándulas que afectan a menos del 1 % de la mucosa.
1	Mínimo: 1-10 % de la mucosa afectada.
2	Leve: 11-25 % de la mucosa afectada.
3	Moderada: 26-50 % de la mucosa afectada.
4	Marcada: 51-75 % de la mucosa afectada.
5	Intensa: 76-100 % de la mucosa afectada.

Tabla 29-7 - Puntuación de erosión

Puntuación	Criterios de puntuación de erosión
0	Sin erosión.
0.5	Muy baja: 1 o 2 pequeñas áreas focales de erosión que afectan a menos del 1 % de la mucosa.
1	Mínimo: 1-10 % de la mucosa afectada.
2	Leve: 11-25 % de la mucosa afectada.
3	Moderada: 26-50 % de la mucosa afectada.

4	Marcada: 51-75 % de la mucosa afectada.
5	Intensa: 76-100 % de la mucosa afectada.

En comparación con los ratones expuestos a DSS y tratados con vehículo, el tratamiento de ratones con B15R resultó en una disminución de la gravedad de la colitis inducida por DSS en todas las dosis evaluadas para la suma de las puntuaciones de histopatología (Figura 2A), puntuaciones de inflamación (Figura 2B), puntuaciones de erosión (Figura 2C) y puntuaciones de pérdida de glándulas (Figura 2D).

En comparación con los ratones expuestos a DSS y tratados con vehículo, el tratamiento de ratones con B30R resultó en una disminución de la gravedad de la colitis inducida por DSS de colon completo en todas las dosis evaluadas para la suma de las puntuaciones de histopatología (Figura 3A), puntuaciones de inflamación (Figura 3B) y puntuaciones de erosión (Figura 3C) y a 0.625 mg/kg BID, 1.25 mg/kg QD, 2.5 mg/kg BID y 5 mg/kg QD para las puntuaciones de pérdida de glándulas (Figura 3D).

En comparación con los ratones expuestos a DSS y tratados con vehículo, el tratamiento de ratones con B41R resultó en una disminución de la gravedad de la colitis inducida por DSS de colon completo en todas las dosis evaluadas para la suma de las puntuaciones de histopatología (Figura 4A), puntuaciones de inflamación (Figura 4B) y puntuaciones de erosión (Figura 4C) y a 0.1 mg/kg QD y ≥ 0.625 mg/kg QD para las puntuaciones de pérdida de glándulas (Figura 4D).