

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 634**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4365 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2019** **PCT/US2019/067724**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020** **WO20132384**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2019** **E 19899710 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024** **EP 3897630**

54 Título: **Inhibidores de tienopiridinas de RIPK2**

30 Prioridad:

21.12.2018 US 201862783742 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2024

73 Titular/es:

CELGENE CORPORATION (100.0%)
Route 206 & Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

ARMBRUST, KURT;
ROMANOV MICHAILIDIS, FEDOR;
WORM, KARIN IRMGARD y
ELLIS, JOHN MICHAEL

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 974 634 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de tienopiridinas de RIPK2

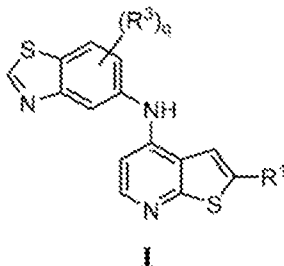
ANTECEDENTES

[0001] La proteína quinasa 2 que interactúa con el receptor (RIPK2) se asocia con la promoción de la infiltración de células inmunes en el sistema nervioso central. Nachbur, et al., Nature Communications, 6:6442 (2015). En particular, RIPK2 media la señalización proinflamatoria del dominio de oligomerización de unión a nucleótidos que contiene las proteínas 1 y 2 (NOD1 y NOD2) y está implicado en numerosos trastornos autoinflamatorios. Canning, et al., Chemistry and Biology, 22(9):1174-1184 (17 de septiembre de 2015). Los trastornos autoinflamatorios, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), pueden ser debilitantes y, en ocasiones, provocar complicaciones potencialmente mortales. En 2011, los estudios demostraron que aproximadamente 1,6 millones de estadounidenses padecían EII. Por consiguiente, la inhibición de RIPK2 es útil para tratar ciertas enfermedades y trastornos asociados con trastornos autoinflamatorios.

RESUMEN

[0002] La presente solicitud proporciona tecnologías útiles para inhibir RIPK2. En algunas formas de realización, las tecnologías proporcionadas son útiles para, entre otras cosas, tratar y/o prevenir trastornos inflamatorios tales como enfermedad inflamatoria intestinal.

[0003] En algunas formas de realización, la presente solicitud proporciona compuestos que tienen una estructura como se establece en la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R¹ es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 7 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que R¹ está sustituido con (R²)_p;

cada R² es independientemente halógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -SO₂R, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

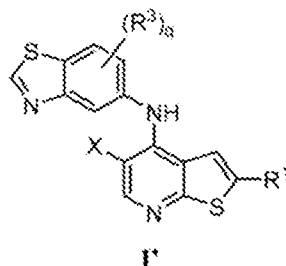
cada R es independientemente hidrógeno, un anillo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o dos grupos R en un átomo de nitrógeno, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R³ es independientemente halógeno, CN, -N(R)₂, -OR o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

p es 0-4; y

q es 0-4

[0004] En algunas formas de realización, la presente solicitud proporciona compuestos que tienen una estructura como se establece en la Fórmula I':



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en el que:

R¹ es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 7 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que R¹ está sustituido con (R²)_p;

cada R² es independientemente halógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -SO₂R, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, un anillo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o

dos grupos R en un átomo de nitrógeno, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R³ es independientemente halógeno, CN, -N(R)₂, -OR o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

X es hidrógeno o halógeno;

p es 0-4; y

q es 0-4.

DEFINICIONES

[0005] Alifático: El término "alifático" se refiere a una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado aquí "cicloalifático"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1 a 12 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 6 átomos de carbono alifáticos (por ejemplo, C₁₋₆). En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 5 átomos de carbono alifáticos (por ejemplo, C₁₋₅). En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 4 átomos de carbono alifáticos (por ejemplo, C₁₋₄). En otras formas de realización más, los grupos alifáticos contienen de 1 a 3 átomos de carbono alifáticos (por ejemplo, C₁₋₃), y en otras formas de realización más, los grupos alifáticos contienen de 1 a 2 átomos de carbono alifáticos (por ejemplo, C₁₋₂). En algunas formas de realización, "cicloalifático" se refiere a un hidrocarburo monocíclico C₃₋₈ o un hidrocarburo bicíclico C₇₋₁₀ que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, entre otros, grupos alquilo, alqueno, alquino lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos, e híbridos de los mismos. Un grupo alifático preferido es alquilo C₁₋₆.

[0006] Alquilo: El término "alquilo", usado solo o como parte de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico o lineal saturado, opcionalmente sustituido, que tiene (a menos que se especifique lo contrario) 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4, 1-3 o 1-2 átomos de carbono (p. ej., C₁₋₁₂, C₁₋₁₀, C₁₋₈, C₁₋₆, C₁₋₄, C₁₋₃, o C₁₋₂). Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y heptilo. El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos saturado opcionalmente sustituido de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. Los anillos cicloalquilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

[0007] Alquilenos: El término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo bivalente. En algunas formas de realización, "alquilenos" es un grupo alquilo bivalente lineal o ramificado. En algunas formas de realización, una "cadena alquilenos" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, en el que n es un número entero positivo, por ejemplo, de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquilenos opcionalmente sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno están opcionalmente reemplazados con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los que se describen a continuación para un grupo alifático sustituido y también incluyen los que se describen en

la presente memoria descriptiva. Se apreciará que dos sustituyentes del grupo alquileo se pueden tomar juntos para formar un sistema de anillos. En determinadas formas de realización, se pueden tomar dos sustituyentes juntos para formar un anillo de 3 a 7 miembros. Los sustituyentes pueden estar en el mismo o en diferentes átomos.

5 **[0008] Alquenilo:** El término "alquenilo", usado solo o como parte de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico o de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que tiene al menos un doble enlace y que tiene (a menos que se especifique lo contrario) 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 o 2-3 átomos de carbono (por ejemplo, C₂₋₁₂, C₂₋₁₀, C₂₋₈, C₂₋₆, C₂₋₄ o C₂₋₃). Los grupos alquenilo ejemplares incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y heptenilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o multicíclico no aromático
10 opcionalmente sustituido que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquenilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

15 **[0009] Alquinilo:** El término "alquinilo", usado solo o como parte de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que tiene al menos un triple enlace y que tiene (a menos que se especifique lo contrario) 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 o 2-3 átomos de carbono (p. ej., C₂₋₁₂, C₂₋₁₀, C₂₋₈, C₂₋₆, C₂₋₄ o C₂₋₃). Los grupos alquinilo ejemplares incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y heptinilo.

20 **[0010] Arilo:** El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo (por ejemplo, C₅₋₁₄), en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de tres a siete miembros del anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de arilo". En determinadas formas de realización de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos que incluye, entre otros, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. A menos que se especifique lo contrario, los grupos "arilo" son hidrocarburos.

25 **[0011] Muestra biológica:** como se usa en el presente documento, el término "muestra biológica" normalmente se refiere a una muestra obtenida o derivada de una fuente biológica (por ejemplo, un tejido u organismo o cultivo celular) de interés, como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, una fuente de interés comprende un organismo, tal como un animal o un ser humano. En algunas formas de realización, una muestra biológica es o comprende tejido o fluido biológico. En algunas formas de realización, una muestra biológica puede ser o comprender médula ósea; sangre; células de sangre; ascitis; muestras de biopsia de tejido o con aguja fina; fluidos corporales que contienen células; ácidos nucleicos flotantes libres; esputo; saliva; orina; líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal; líquido pleural; heces; linfa; fluidos ginecológicos; hisopos de piel; hisopos vaginales; hisopos orales; hisopos nasales; lavados tales como lavados ductales o lavados broncoalveolares; aspiras; raspaduras; muestras de médula ósea; muestras de
30 biopsia de tejido; muestras quirúrgicas; heces, otros fluidos corporales, secreciones y/o excreciones; y/o células de los mismos, etc. En algunas formas de realización, una muestra biológica es o comprende células obtenidas de un individuo. En algunas formas de realización, las células obtenidas son o incluyen células de un individuo del que se obtiene la muestra. En algunas formas de realización, una muestra es una "muestra primaria" obtenida directamente de una fuente de interés por cualquier medio apropiado. Por ejemplo, en algunas formas de realización, una muestra biológica primaria se obtiene mediante métodos seleccionados del grupo que consiste en biopsia (por ejemplo, aspiración con aguja fina o biopsia de tejido), cirugía, recolección de fluido corporal (por ejemplo, sangre, linfa, heces, etc.), etc. En algunas formas de realización, como quedará claro por el contexto, el término "muestra" se refiere a una preparación que se obtiene procesando (por ejemplo, eliminando uno o más componentes de y/o añadiendo uno o más agentes a) una muestra primaria. Por ejemplo, filtrar mediante una membrana semipermeable. Dicha "muestra procesada" puede comprender, por
35 ejemplo, ácidos nucleicos o proteínas extraídas de una muestra u obtenidas sometiendo una muestra primaria a técnicas tales como amplificación o transcripción inversa de ARNm, aislamiento y/o purificación de ciertos componentes, etc.

40 **[0012] Portador:** Como se usa en el presente documento, el término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra una composición. En algunas formas de realización ejemplares, los vehículos pueden incluir líquidos estériles, tales como, por ejemplo, agua y aceites, incluidos aceites de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. En algunas formas de realización, los vehículos son o incluyen uno o más componentes sólidos.

55 **[0013] Terapia combinada:** como se usa en el presente documento, el término "terapia combinada" se refiere a aquellas situaciones en las que un sujeto está expuesto simultáneamente a dos o más regímenes terapéuticos (por ejemplo, dos o más agentes terapéuticos). En algunas formas de realización, los dos o más regímenes pueden administrarse simultáneamente; en algunas formas de realización, dichos regímenes se pueden administrar secuencialmente (por ejemplo, todas las "dosis" de un primer régimen se administran antes de la administración de cualquier dosis de un segundo régimen); en algunas formas de realización, dichos agentes se administran en regímenes de dosificación superpuestos. En algunas formas de realización, la "administración" de una terapia combinada puede implicar la administración de uno o más agentes o modalidades a un sujeto que recibe los otros agentes o modalidades en la combinación. Para mayor claridad, la terapia de combinación no requiere que los agentes individuales se administren juntos en una única composición (o incluso necesariamente al mismo tiempo), aunque en algunas formas de realización, dos o más agentes, o restos activos de los mismos, se pueden administrar juntos en una composición de combinación, o
60 incluso en un compuesto de combinación (p. ej., como parte de un único complejo químico o entidad covalente)

[0014] Composición: Los expertos en la técnica apreciarán que el término “composición” puede usarse para referirse a una entidad física discreta que comprende uno o más componentes específicos. En general, a menos que se especifique lo contrario, una composición puede ser de cualquier forma: por ejemplo, gas, gel, líquido, sólido, etc.

[0015] Forma de dosificación o forma de dosificación unitaria: Los expertos en la técnica apreciarán que el término “forma de dosificación” puede usarse para referirse a una unidad físicamente discreta de un agente activo (por ejemplo, un agente terapéutico o de diagnóstico) para la administración a un sujeto. Normalmente, cada una de dichas unidades contiene una cantidad predeterminada de agente activo. En algunas formas de realización, dicha cantidad es una cantidad de dosificación unitaria (o una fracción completa de la misma) apropiada para la administración de acuerdo con un régimen de dosificación que se ha determinado que se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra a una población relevante (es decir, con un régimen de dosificación terapéutica). Los expertos en la técnica apreciarán que la cantidad total de una composición o agente terapéutico administrado a un sujeto particular está determinada por uno o más médicos tratantes y puede implicar la administración de múltiples formas de dosificación.

[0016] Régimen de dosificación o régimen terapéutico: Los expertos en la técnica apreciarán que los términos “régimen de dosificación” y “régimen terapéutico” pueden usarse para referirse a un conjunto de dosis unitarias (típicamente más de una) que se administran individualmente a un sujeto, normalmente separados por períodos de tiempo. En algunas formas de realización, un agente terapéutico determinado tiene un régimen de dosificación recomendado, que puede implicar una o más dosis. En algunas formas de realización, un régimen de dosificación comprende una pluralidad de dosis, cada una de las cuales está separada en el tiempo de otras dosis. En algunas formas de realización, las dosis individuales están separadas entre sí por un período de tiempo de la misma duración; en algunas formas de realización, un régimen de dosificación comprende una pluralidad de dosis y al menos dos períodos de tiempo diferentes que separan las dosis individuales. En algunas formas de realización, todas las dosis dentro de un régimen de dosificación son de la misma cantidad de dosis unitaria. En algunas formas de realización, diferentes dosis dentro de un régimen de dosificación son de diferentes cantidades. En algunas formas de realización, un régimen de dosificación comprende una primera dosis en una primera cantidad de dosis, seguida de una o más dosis adicionales en una segunda cantidad de dosis diferente de la primera cantidad de dosis. En algunas formas de realización, un régimen de dosificación comprende una primera dosis en una primera cantidad de dosis, seguida de una o más dosis adicionales en una segunda cantidad de dosis igual a la primera cantidad de dosis. En algunas formas de realización, un régimen de dosificación se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra a una población relevante (es decir, es un régimen de dosificación terapéutico).

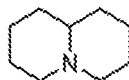
[0017] Excipiente: Como se usa en el presente documento, el término “excipiente” se refiere a un agente no terapéutico que puede incluirse en una composición farmacéutica, por ejemplo, para proporcionar o contribuir a una consistencia o efecto estabilizante deseado. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen, por ejemplo, almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares.

[0018] Heteroarilo: Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, “heteroaralquilo” o “heteroaralcoxi”, se refieren a grupos anulares monocíclicos o bicíclicos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo (por ejemplo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros); que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término “heteroátomo” se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, pter. idinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tienopirimidinilo, triazolopiridinilo y benzoisoxazolilo. Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterociclilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático (es decir, un anillo heteroarilo bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos). Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona y benzoisoxazolilo. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término “heteroarilo” puede usarse indistintamente con los términos “anillo heteroarilo”, “grupo heteroarilo” o “heteroaromático”, cualquiera de los cuales incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en el que las partes alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

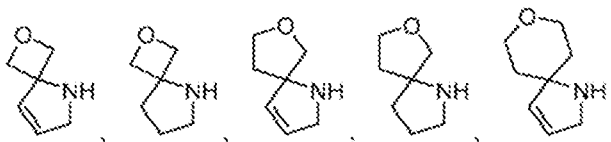
[0019] Heteroátomo: El término “heteroátomo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico.

[0020] Heterociclo: Como se usan en el presente documento, los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “radical heterocíclico” y “anillo heterocíclico” se usan indistintamente y se refieren a un heterocíclico monocíclico estable de 3 a 8 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. resto que está saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de

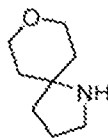
átomos de carbono, uno o más, tales como de uno a cuatro, heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido). Un anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y tiamorfolinilo. Un grupo heterocíclico puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferiblemente mono-, bi- o tricíclico, más preferiblemente mono- o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en el que las partes alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas independientemente. Un anillo heterocíclico bicíclico también incluye grupos en los que el anillo heterocíclico está fusionado con uno o más anillos de arilo. Grupos de heterocíclico bicíclico ejemplar incluyen indolinilo, isoindolinilo, benzodioxolilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, tetrahidroquinolinilo y



Un anillo heterocíclico bicíclico también puede ser un sistema de anillos espirocíclico (por ejemplo, un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 7 a 11 miembros que tiene, además de átomos de carbono, uno o más heteroátomos como se define anteriormente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos)). Los sistemas de anillos heterocíclicos fusionados espirocíclicos ejemplares incluyen



y



[0021] Agente inhibidor: tal como se utiliza en el presente documento, el término "agente inhibidor" se refiere a una entidad, condición o evento cuya presencia, nivel o grado se correlaciona con una disminución del nivel o actividad de un objetivo. En algunas formas de realización, un agente inhibidor puede actuar directamente (en cuyo caso ejerce su influencia directamente sobre su diana, por ejemplo, uniéndose a la diana); en algunas formas de realización, un agente inhibidor puede actuar indirectamente (en cuyo caso ejerce su influencia interactuando con y/o alterando de otro modo un regulador de la diana, de modo que se reduce el nivel y/o la actividad de la diana). En algunas formas de realización, un agente inhibidor es uno cuya presencia o nivel se correlaciona con un nivel o actividad objetivo que se reduce con respecto a un nivel o actividad de referencia particular (por ejemplo, el observado en condiciones de referencia apropiadas, tales como la presencia de un agente inhibidor conocido, o ausencia del agente inhibidor en cuestión, etc.)

[0022] Oral: Las frases "administración oral" y "administrado por vía oral" tal como se usan en el presente documento tienen su significado entendido en la técnica que se refiere a la administración por vía oral de un compuesto o composición.

[0023] Parenteral: Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente" como se usan en el presente documento tienen su significado entendido en la técnica que se refiere a modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, generalmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, intravenoso, intramuscular, intravenoso. Inyección e infusión arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

[0024] Parcialmente insaturado: como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple entre los átomos del anillo. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos aromáticos (por ejemplo, arilo o heteroarilo), como se define en el presente documento.

[0025] *Paciente o sujeto:* Como se usa en el presente documento, el término “paciente” o “sujeto” se refiere a cualquier organismo al que se le administra o se le puede administrar una composición proporcionada, por ejemplo, con fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos, cosméticos y/o terapéuticos. Los pacientes o sujetos típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y/o humanos). En algunas formas de realización, un paciente es un ser humano. En algunas formas de realización, un paciente o un sujeto padece o es susceptible a uno o más trastornos o afecciones. En algunas formas de realización, un paciente o sujeto muestra uno o más síntomas de un trastorno o afección. En algunas formas de realización, a un paciente o sujeto se le ha diagnosticado uno o más trastornos o afecciones. En algunas formas de realización, un paciente o un sujeto está recibiendo o ha recibido cierta terapia para diagnosticar y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección.

[0026] *Composición farmacéutica:* Como se usa en el presente documento, el término “composición farmacéutica” se refiere a un agente activo, formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el agente activo está presente en una cantidad de dosis unitaria apropiada para la administración en un régimen terapéutico o de dosificación que muestra una probabilidad estadísticamente significativa de lograr un efecto terapéutico predeterminado cuando se administra a una población relevante. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluidas aquellas adaptadas para lo siguiente: administración oral, por ejemplo, empapadas (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), tabletas, por ejemplo, aquellas destinadas a absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; aplicación tópica, por ejemplo, como crema, pomada o parche o aerosol de liberación controlada aplicado a la piel, los pulmones o la cavidad bucal; intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como pesario, crema o espuma; sublingualmente; ocularmente; transdérmicamente; o nasal, pulmonar y a otras superficies mucosas

[0027] *Farmacéuticamente aceptable:* Como se usa en el presente documento, la frase “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable

[0028] *Vehículo farmacéuticamente aceptable:* como se usa en el presente documento, el término “vehículo farmacéuticamente aceptable” significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, diluyente, excipiente o material de encapsulación de disolvente líquido o sólido, implicado en el transporte del compuesto sujeto de un órgano o porción del cuerpo a otro órgano o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tamponadas de pH; poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

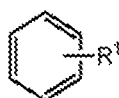
[0029] *Sal farmacéuticamente aceptable:* El término “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, se refiere a sales de dichos compuestos que son apropiados para su uso en contextos farmacéuticos, es decir, sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). En algunas formas de realización, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de adición de ácidos no tóxicas, que son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. En algunas formas de realización, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, citrato, propionato de ciclopentano, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, sales de pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. En algunas formas de realización, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales

como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y sulfonato de arilo.

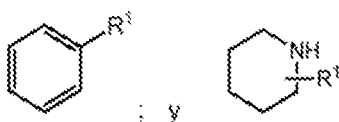
[0030] Prevenir o prevención: Como se usa en este documento, los términos “prevenir” o “prevención”, cuando se usan en relación con la aparición de una enfermedad, trastorno y/o afección, se refieren a reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno y/o condición y/o retrasar la aparición de una o más características o síntomas de la enfermedad, trastorno o condición. La prevención puede considerarse completa cuando la aparición de una enfermedad, trastorno o afección se ha retrasado durante un período de tiempo predefinido.

[0031] Específico: Los expertos en la técnica entienden que el término “específico”, cuando se utiliza en el presente documento con referencia a un agente que tiene una actividad, significa que el agente discrimina entre entidades o estados objetivo potenciales. Por ejemplo, en algunas formas de realización, se dice que un agente se une “específicamente” a su objetivo si se une preferentemente a ese objetivo en presencia de uno o más objetivos alternativos competitivos. En muchas formas de realización, la interacción específica depende de la presencia de una característica estructural particular de la entidad diana (por ejemplo, un epitopo, una hendidura, un sitio de unión). Debe entenderse que la especificidad no tiene por qué ser absoluta. En algunas formas de realización, la especificidad puede evaluarse en relación con la del agente de unión para una o más entidades diana potenciales (por ejemplo, competidores). En algunas formas de realización, la especificidad es evaluada en relación con la de un agente aglutinante específico de referencia. En algunas formas de realización, la especificidad se evalúa con respecto a la de un agente de unión no específico de referencia. En algunas formas de realización, el agente o entidad no se une de manera detectable a la diana alternativa competitiva en condiciones de unión a su entidad diana. En algunas formas de realización, un agente de unión se une con una tasa de activación más alta, una tasa de eliminación más baja, una afinidad aumentada, una disociación disminuida y/o una estabilidad aumentada a su entidad objetivo en comparación con las dianas alternativas competidoras.

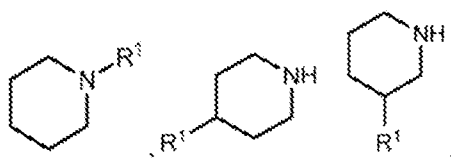
[0032] Sustituídos u opcionalmente sustituídos: Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos “opcionalmente sustituidos”. En general, el término “sustituido”, ya sea precedido o no por el término “opcionalmente”, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. “Sustituido” se aplica a uno o más hidrógenos que están explícitos o implícitos en la estructura (por ejemplo,



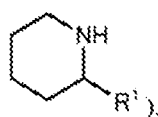
se refiere a al menos



se refiere a al menos



o



A menos que se indique lo contrario, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que resultan en la

formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, en ciertas formas de realización, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines proporcionados en el presente documento. Los grupos descritos como "sustituídos" tienen preferiblemente entre 1 y 4 sustituyentes, más preferiblemente 1 o 2 sustituyentes. Los grupos descritos como "opcionalmente sustituídos" pueden no estar sustituídos o estar "sustituídos" como se describe anteriormente.

[0033] Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^0$; $-(CH_2)_{0-4}OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}R^0$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar sustituido con R^0 ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R^0 ; $-CH=CHPh$, que puede estar sustituido con R^0 ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que puede estar sustituido con R^0 ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)C(S)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)OR^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^0$; $C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^0_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^0$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^0_2$; $-C(S)NR^0_2$; $-C(S)SR^0$; $-SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^0_2$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^0$; $-S(O)_2NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^0$; $-N(R^0)S(O)_2NR^0_2$; $-N(R^0)S(O)_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(NH)NR^0_2$; $-P(O)_2R^0$; $-P(O)R^0_2$; $-OP(O)R^0_2$; $-OP(O)(OR^0)_2$; SiR^0_3 ; $-(alquileo C_{1-4} lineal o ramificado)ON(R^0)_2$; o $-(alquileo C_{1-4} lineal o ramificado)C(O)O-N(R^0)_2$, en el que cada R^0 puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$ (anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^0 , tomadas junto con sus átomos intermedios, forman un anillo mono o bíciclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 12 miembros, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden estar sustituidos como se define a continuación

[0034] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R^0 (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R^0 junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^*$, $-(haloR^*)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}O^*$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^*)_2$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^*$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^*$, $-(CH_2)_{0-2}SR^*$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^*$, $-(CH_2)_{0-2}NR^*_2$, $-NO_2$, $-SiR^*_3$, $-OSiR^*_3$, $-C(O)SR^*$, $-(alquileo C_{1-4} lineal o ramificado)C(O)OR^*$, o $-SSR^*$ donde cada R^* no está sustituido o está precedido por "halo" está sustituido sólo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R^0 incluyen $=O$ y $=S$.

[0035] Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=O$ ("oxo"), $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo no sustituido de 5 a 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo no sustituido de 5-6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0036] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^*_2$ o $-NO_2$, en donde cada R^* no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5 a 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre

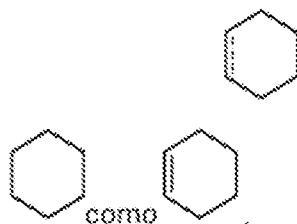
[0037] Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^†$, $-NR^†_2$, $-C(O)R^†$, $-C(O)OR^†$, $-C(O)C(O)R^†$, $-C(O)CH_2C(O)R^†$, $-S(O)_2R^†$, $-S(O)_2NR^†_2$, $-C(S)NR^†_2$, $-C(NH)NR^†_2$, o $-N(R^†)S(O)_2R^†$; en el que cada $R^†$ es independientemente hidrógeno, un anillo alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, $-OPh$ no sustituido, o un anillo arilo, saturado, parcialmente insaturado o de 3 a 6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^†$, tomadas junto con sus átomos intermedios forman un anillo mono o bíciclico no sustituido de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0038] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^†$ son independientemente halógeno, $-R^†$, $-(haloR^†)$, $-OH$, $-OR^†$, $-O(haloR^†)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^†$, $-NH_2$, $-NHR^†$, $-NR^†_2$ o $-NO_2$, en donde cada $R^†$ no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0039] Agente terapéutico: Como se usa en el presente documento, la frase “agente terapéutico” en general se refiere a cualquier agente que provoca un efecto farmacológico deseado cuando se administra a un organismo. En algunas formas de realización, un agente se considera un agente terapéutico si demuestra un efecto estadísticamente significativo en una población adecuada. En algunas formas de realización, la población apropiada puede ser una población de organismos modelo. En algunas formas de realización, una población apropiada puede definirse mediante diversos criterios, tales como un determinado grupo de edad, sexo, antecedentes genéticos, condiciones clínicas preexistentes, etc. En algunas formas de realización, un agente terapéutico es una sustancia que se puede usar para aliviar, mejorar, aliviar, inhibir, prevenir, retrasar la aparición, reducir la gravedad y/o reducir la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas formas de realización, un “agente terapéutico” es un agente que ha sido o debe ser aprobado por una agencia gubernamental antes de que pueda comercializarse para su administración a humanos. En algunas formas de realización, un “agente terapéutico” es un agente para el cual se requiere prescripción médica para su administración a humanos.

[0040] Tratar: Tal como se usa en este documento, los términos “tratar”, “tratado” o “tratamiento” se refieren a cualquier método utilizado para aliviar, mejorar, aliviar, inhibir, prevenir, retrasar la aparición, reducir la gravedad y/o reducir la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno y/o afección. El tratamiento puede administrarse a un sujeto que no presenta signos de una enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas formas de realización, el tratamiento puede administrarse a un sujeto que presenta sólo signos tempranos de la enfermedad, trastorno y/o afección, por ejemplo, con el fin de disminuir el riesgo de desarrollar patología asociada con la enfermedad, trastorno y/o afección.

[0041] El enlace designado como , como se usa en el presente documento, se refiere a un enlace que, en algunas formas de realización, es un enlace simple (por ejemplo, saturado) y, en algunas formas de realización, es un enlace doble (por ejemplo, insaturado). Por ejemplo, la siguiente estructura: pretende abarcar tanto



[0042] El símbolo , tal como se utiliza aquí, se refiere a un punto de unión entre dos átomos.

[0043] La invención proporciona los compuestos de Fórmula I o Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en forma de solvato. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato se denomina hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como hidratos, incluidos monohidratos, dihidratos, hemihidratos, sesquihidratos, trihidratos, tetrahidratos y similares.

[0044] Un experto en la técnica entenderá que esta invención también incluye cualquier compuesto proporcionado en el presente documento que pueda enriquecerse en cualquiera o todos los átomos por encima de las proporciones isotópicas naturales con uno o más isótopos tales como, entre otros, deuterio (^2H o D)

[0045] Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener centros quirales que, a menos que se especifique lo contrario, pueden tener la configuración (R) o (S), o que pueden comprender una mezcla de los mismos. Por consiguiente, la presente solicitud incluye estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento, cuando corresponda, ya sea individualmente o mezclados en cualquier proporción. Los estereoisómeros pueden incluir, entre otros, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas y combinaciones de los mismos. Dichos estereoisómeros se pueden preparar y separar usando técnicas convencionales, ya sea haciendo reaccionar materiales de partida enantioméricos o separando isómeros de compuestos de la presente solicitud.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Inhibición de RIPK2 y trastornos asociados

[0046] Los trastornos autoinflamatorios son enfermedades caracterizadas por una inflamación sistémica y orgánica específica debido a anomalías en el sistema inmunológico innato. Estas anomalías se asocian con numerosos trastornos inflamatorios como la enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), sarcoidosis, artritis inflamatoria, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener. Estos trastornos afectan a millones de personas.

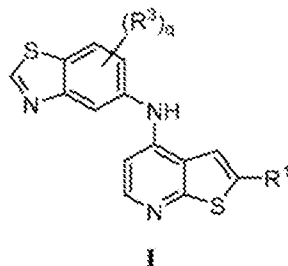
[0047] NOD1 y NOD2 (dominios de oligomerización de unión a nucleótidos 1 y 2) se encuentran entre los miembros más destacados de la familia NLR (NOD-LRR), que representan componentes importantes del sistema inmunológico innato de los mamíferos y sirven como receptores intracelulares para patógenos y moléculas endógenas elaboradas por lesión tisular. Correa, et al., Biosci. Rep., 32:597-608 (2012). Los polimorfismos hereditarios en los genes que codifican NOD1 y NOD2 se han asociado con trastornos inflamatorios. Una vez activada, la señalización NOD conduce a la activación de NF-κB y MAP quinasas, lo que resulta en la transcripción de quinasas proinflamatorias y la inducción de autofagia. Nachbur, et al., Nature Communication, 6:6442 (2015)

[0048] La proteína quinasa 2 que interactúa con el receptor (RIPK2) media la señalización proinflamatoria de NOD1 y NOD2. Canning, et al., Chemistry & Biology, 22(9):1174-1184 (17 de septiembre de 2015). En particular, RIPK2 es fundamental para la activación de NF-κB y la producción de citocinas. Los investigadores han demostrado que la inhibición de RIPK2 resuelve estados inflamatorios anormales, como la inflamación intestinal. Salla y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., 365:354-367 (mayo de 2018). Dados estos resultados prometedores, los inhibidores de RIPK2 tienen potencial para actuar como agentes terapéuticos, por ejemplo, para reducir o resolver la inflamación de trastornos inflamatorios como la enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), sarcoidosis, artritis inflamatoria, peritonitis y esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.

[0049] Por consiguiente, la presente solicitud proporciona ciertos compuestos y/o composiciones que actúan como agentes inhibidores de RIPK2 y tecnologías relacionadas con los mismos.

Compuestos

[0050] En algunas formas de realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R¹ es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 7 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y

en el que R¹ está sustituido con (R²)_p;

cada R² es independientemente halógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -SO₂R, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, un anillo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o

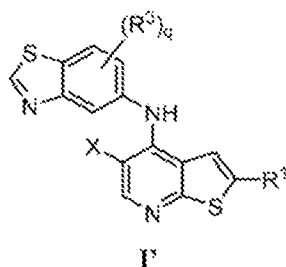
dos grupos R en un átomo de nitrógeno, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R³ es independientemente halógeno, -CN, -N(R)₂, -OR o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

p es 0-4; y

q es 0-4.

[0051] En algunas formas de realización, la presente solicitud proporciona compuestos que tienen una estructura como se establece en la Fórmula I':



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
en la que:

R¹ es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 7 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que R¹ está sustituido con (R²)_p;

cada R² es independientemente halógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -SO₂R, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, un anillo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o

dos grupos R en un átomo de nitrógeno, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R³ es independientemente halógeno, CN, -N(R)₂, -OR o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

X es hidrógeno o halógeno;

p es 0-4; y

q es 0-4

[0052] Como se ha definido generalmente anteriormente, R¹ es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 7 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que R¹ está sustituido con (R²)_p

[0053] En algunas formas de realización, R¹ es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de estas formas de realización, R¹ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R².

[0054] En algunas formas de realización, R¹ es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 4 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de estas formas de realización, R¹ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R².

[0055] En algunas formas de realización, R¹ es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de estas formas de realización, R¹ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R².

[0056] En algunas formas de realización, R¹ es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de estas formas de realización, R¹ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R².

[0057] En algunas formas de realización, R¹ es un anillo heterocíclico monocíclico parcialmente insaturado de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de estas formas de realización, R¹ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R².

[0058] En algunas formas de realización, R¹ es un anillo heterocíclico monocíclico parcialmente insaturado de 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de estas formas de realización, R¹ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R².

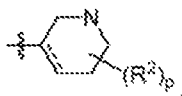
[0059] En algunas formas de realización, R^1 es piperidinilo sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R^2 . En algunas formas de realización, R^1 es piperidinilo parcialmente insaturado sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R^2 . En algunas formas de realización, R^1 es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo. En algunas de tales formas de realización, R^1 está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R^2 . En algunas formas de realización, R^1 es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo sustituido con 1 o 2 grupos R^2 .

[0060] En algunas formas de realización, R^1 es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de estas formas de realización, R^1 está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R^2 .

[0061] En algunas formas de realización, R^1 es un anillo heterocíclico monocíclico parcialmente insaturado de 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de estas formas de realización, R^1 está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R^2 .

[0062] En algunas formas de realización, R^1 es azepanilo o 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepinilo. En algunas de tales formas de realización, R^1 está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R^2 . En algunas de dichas formas de realización, R^1 es 2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepinilo. En algunas de estas formas de realización, R^1 está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R^2 .

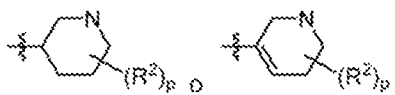
[0063] En algunas formas de realización, R^1 es



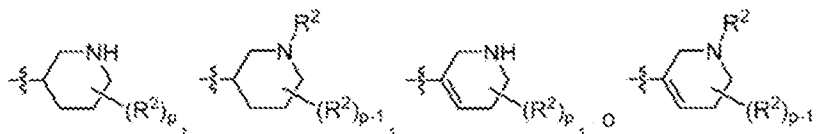
[0064] En algunas formas de realización, R^1 es



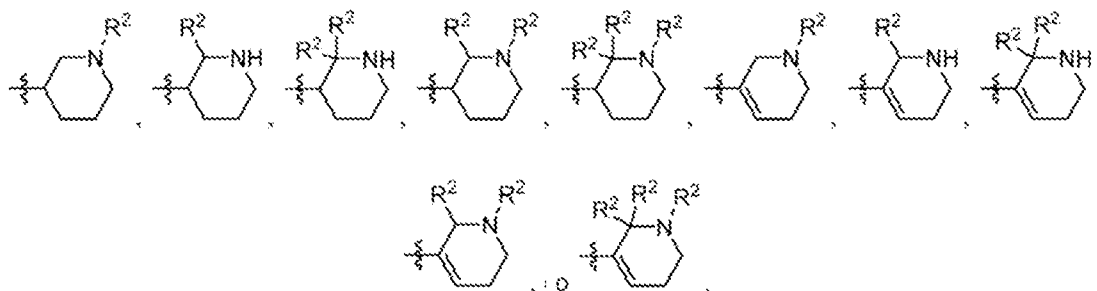
[0065] En algunas formas de realización, R^1 es



[0066] En algunas formas de realización, R^1 es



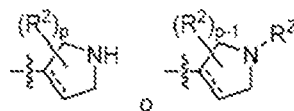
[0067] En algunas formas de realización, R^1 es



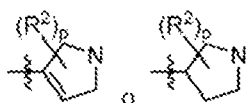
[0068] En algunas formas de realización, R^1 es



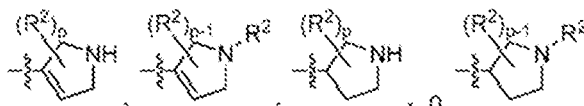
[0069] En algunas formas de realización, R¹ es



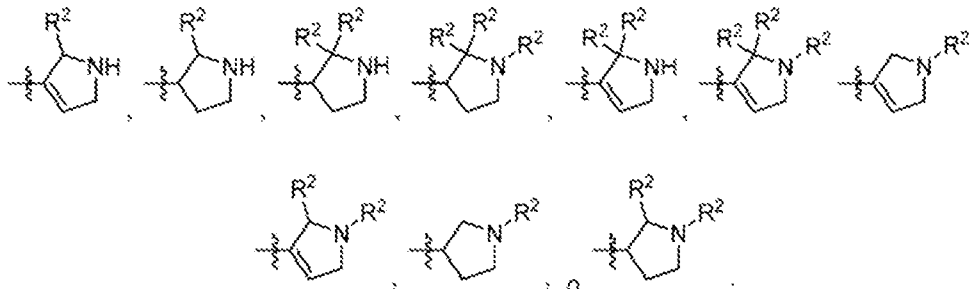
[0070] En algunas formas de realización, R¹ es



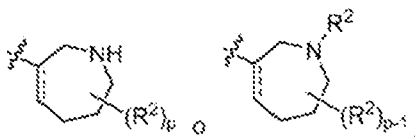
[0071] En algunas formas de realización, R¹ es



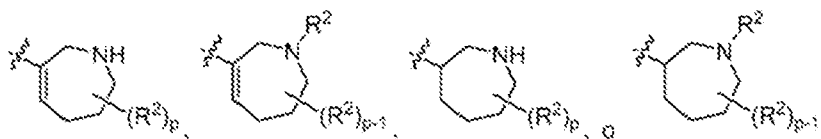
[0072] En algunas formas de realización, R¹ es



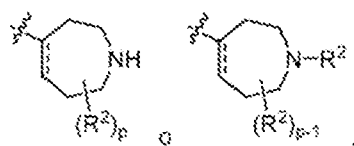
[0073] En algunas formas de realización, R¹ es



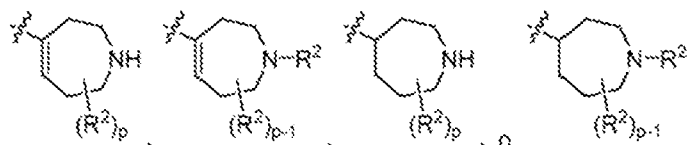
[0074] En algunas formas de realización, R¹ es



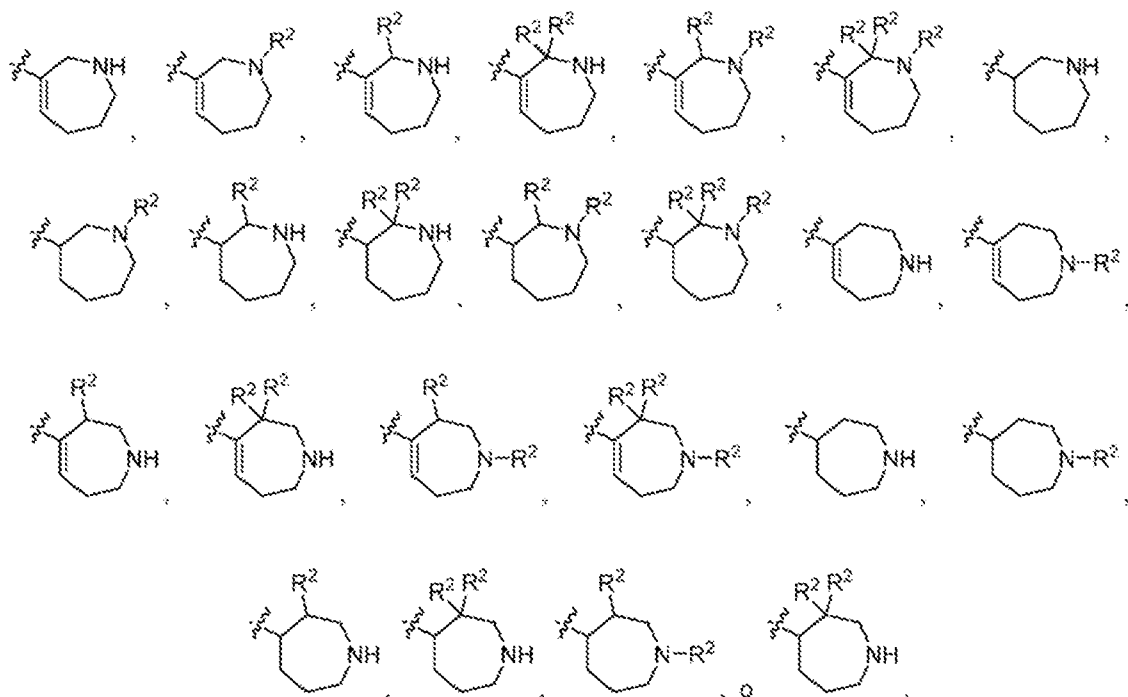
[0075] En algunas formas de realización, R¹ es



[0076] En algunas formas de realización, R^1 es

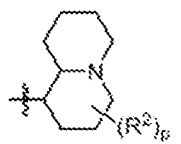


[0077] En algunas formas de realización, R^1 es

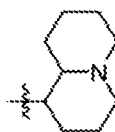


[0078] En algunas formas de realización, R^1 es un anillo heterocíclico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de tales formas de realización, R^1 está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R^2 . En algunas formas de realización, R^1 es un anillo heterocíclico bicíclico de 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de tales formas de realización, R^1 está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R^2 . En algunas formas de realización, R^1 es un anillo heterocíclico bicíclico de 10 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de estas formas de realización, R^1 está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R^2 .

[0079] En algunas formas de realización, R^1 es



[0080] En algunas formas de realización, R¹ es



[0081] En algunas formas de realización, R¹ es un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 7 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de tales formas de realización, R¹ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R². En algunas formas de realización, R¹ es un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de estas formas de realización, R¹ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R².

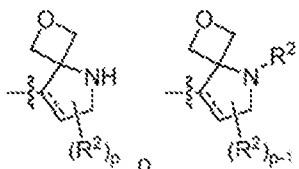
[0082] En algunas formas de realización, R¹ es un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 8 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de estas formas de realización, R¹ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R².

[0083] En algunas formas de realización, R¹ es un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 9 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de estas formas de realización, R¹ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R².

[0084] En algunas formas de realización, R¹ es un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de tales formas de realización, R¹ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R².

[0085] En algunas formas de realización, R¹ es un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de estas formas de realización, R¹ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos R².

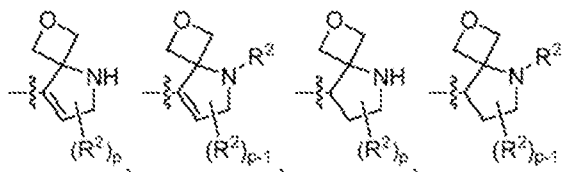
[0086] En algunas formas de realización, R¹ es



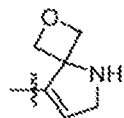
[0087] En algunas formas de realización, R¹ es



[0088] En algunas formas de realización, R¹ es



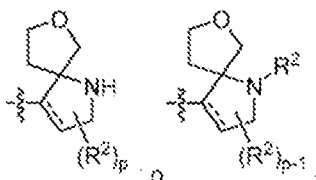
[0089] En algunas formas de realización, R¹ es



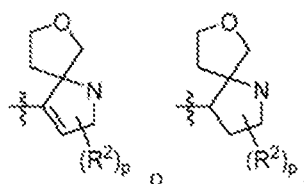
[0090] En algunas formas de realización, R^1 es



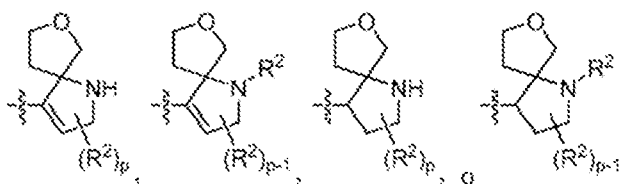
[0091] En algunas formas de realización, R^1 es



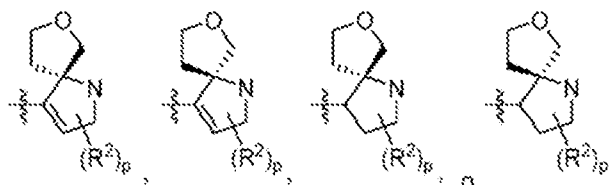
[0092] En algunas formas de realización, R^1 es



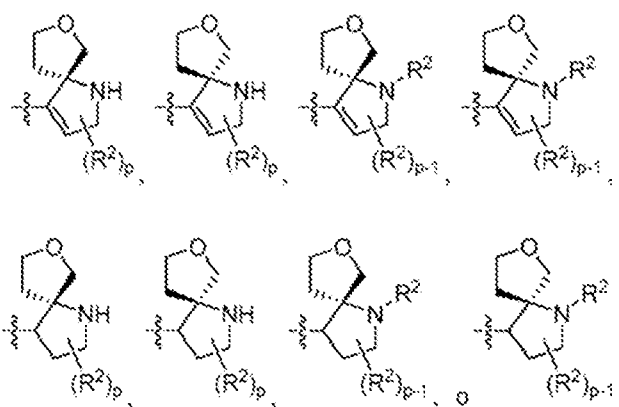
[0093] En algunas formas de realización, R^1 es



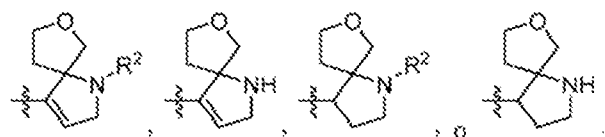
[0094] En algunas formas de realización, R^1 es



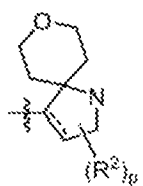
[0095] En algunas formas de realización, R^1 es



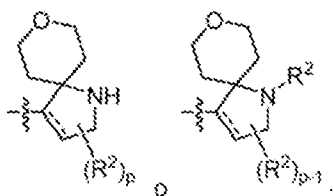
[0096] En algunas formas de realización, R^1 es



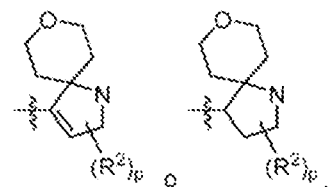
[0097] En algunas formas de realización, R^1 es



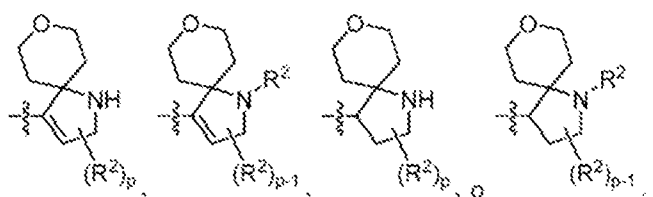
[0098] En algunas formas de realización, R^1 es



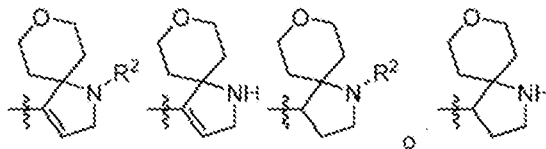
[0099] En algunas formas de realización, R^1 es



[0100] En algunas formas de realización, R^1 es



[0101] En algunas formas de realización, R^1 es



[0102] Como se definió generalmente anteriormente, cada R^2 es independientemente un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, o un opcionalmente sustituido. anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0103] En algunas formas de realización, un sustituyente en un átomo de carbono opcionalmente sustituido de un grupo R^2 opcionalmente sustituido se selecciona de: oxo, halógeno, $-(CH_2)_{0-4}R^0$, $-(CH_2)_{0-4}OR^0$, y $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$; en donde R^0 es hidrógeno, un anillo alifático C_{1-6} o un anillo saturado, parcialmente insaturado o aro de 3 a 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0104] En algunas formas de realización, un sustituyente en un átomo de carbono opcionalmente sustituido de un grupo R^2 opcionalmente sustituido se selecciona de: oxo, halógeno, $-(CH_2)_{0-4}OR^0$ y $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$; en donde R^0 es hidrógeno o alifático C_{1-6} .

[0105] En algunas formas de realización, R^2 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^2 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, $-(CH_2)_{0-4}OR^0$, o $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$. En algunas de dichas formas de realización, R^0 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-OR^*$ en el que R^* es un alifático C_{1-4} . En algunas formas de realización, R^2 es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, $-(CH_2)_{0-4}OR^0$, o $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, $-(CH_2)_{0-4}OR^0$, o $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, $-(CH_2)_{0-4}OR^0$, o $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, $-OR^0$ o $-N(R^0)_2$. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona entre $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$ y $-CH_2CF_3$.

[0106] En algunas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-3} sustituido con $-OR^0$ o $-N(R^0)_2$. En algunas de tales formas de realización, R^0 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^2 es $-CH_2CH_2OH$. En algunas formas de realización, R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-2} sustituido con $-OR^0$ o $-N(R^0)_2$, en el que R^0 es alifático C_{1-4} . En algunas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-2} sustituido con $-OR^0$ o $-N(R^0)_2$, en el que R^0 es alifático C_{1-2} . En algunas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-2} sustituido con $-OR^0$, en el que R^0 es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. En algunas formas de realización, R^2 es $-CH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$.

[0107] En algunas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-6} . En algunas formas de realización, R^2 es metilo. En algunas formas de realización, R^2 es etilo. En algunas formas de realización, R^2 es isopropilo.

[0108] En algunas formas de realización, R^2 es $-OR$. En algunas formas de realización, R^2 es $-OR$, en el que R es alifático C_{1-4} . En algunas formas de realización, R^2 es $-OR$, en el que R es alifático C_{1-2} . En algunas formas de realización, R^2 es $-OCH_3$.

[0109] En algunas formas de realización, R^2 es $-N(R)_2$. En algunas formas de realización, R^2 es $-N(R)_2$, en el que cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-4} . En algunas formas de realización, R^2 es $-N(R)_2$, en el que cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-2} . En algunas formas de realización, R^2 es $-N(R)_2$, en el que cada R es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-2} . En algunas formas de realización, R^2 es $-NH_2$. En algunas formas de realización, R^2 es $-N(CH_3)_2$. En algunas formas de realización, R^2 es $-NH(CH_3)$.

[0110] En algunas formas de realización, R^2 es $-C(O)R$. En algunas formas de realización, R^2 es $-C(O)R$, en el que R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^2 es $-C(O)R$, en el que R es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_{0-4}OR^0$, en el que R^0 es alifático C_{1-4} . En algunas formas de realización, R^2 es $-C(O)R$, en el que R es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^2 es $-C(O)R$, en el que R es alifático C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^2 es $-C(O)R$, en el que R es alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^2 es $-C(O)R$, en el que R es metilo (por ejemplo, R^2 es $-C(O)CH_3$).

[0111] En algunas formas de realización, R^2 es $-C(O)R$, en el que R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_{0-4}OR^0$, en el que R^0 es alifático C_{1-4} . En algunas formas de realización, R^2 es $-C(O)R$, en el que R es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_{0-4}OR^0$, en el que R^0 es alifático C_{1-2} . En algunas formas de realización, R^2 es $-C(O)R$,

en el que R es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con -(CH₂)₀₋₄OR^o, en el que R^o es alquilo C₁₋₄. En algunas formas de realización, R² es -C(O)R, en el que R es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con -(CH₂)₀₋₄OR^o, en el que R^o es metilo. En algunas formas de realización, R² es -C(O)CH₂OCH₃

5 **[0112]** En algunas formas de realización, R² es -C(O)OR. En algunas formas de realización, R² es -C(O)OR, en el que R es alifático C₁₋₆. En algunas formas de realización, R² es -C(O)OR, en el que R es alifático C₁₋₄. En algunas formas de realización, R² es -C(O)OR, en el que R es alquilo C₁₋₄. En algunas formas de realización, R² es -C(O)OR, en el que R es metilo. En algunas formas de realización, R² es -C(O)OR, en el que R es etilo. En algunas formas de realización, R² es -C(O)OR, en el que R es propilo. En algunas formas de realización, R² es -C(O)OR, en el que R es isopropilo. En algunas formas de realización, R² es -C(O)OR, en el que R es butilo. En algunas formas de realización, R² es -C(O)OR, en el que R es t-butilo (es decir, R² es -C(O)OC(CH₃)₃).

10 **[0113]** En algunas formas de realización, R² es -SO₂R. En algunas formas de realización, R² es -SO₂R, en el que R es alifático C₁₋₄. En algunas formas de realización, R² es -SO₂R, en el que R es alifático C₁₋₂. En algunas formas de realización, R² es -SO₂CH₃

15 **[0114]** En algunas formas de realización, R² es un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R² es un anillo heterocíclico saturado de 3 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R² es un anillo heterocíclico saturado de 4 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas de dichas formas de realización, R² es oxetanilo. En algunas formas de realización, R² es un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R² es un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R² es un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R² es un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

20 **[0115]** Como se describió generalmente anteriormente, cada R es independientemente hidrógeno, un anillo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o dos grupos R en un átomo de nitrógeno, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

25 **[0116]** En algunas formas de realización, un sustituyente en un átomo de carbono opcionalmente sustituido de un grupo R opcionalmente sustituido se selecciona de: oxo, halógeno, -(CH₂)₀₋₄R^o, -(CH₂)₀₋₄OR^o, y -(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂; en donde R^o es hidrógeno, un anillo alifático C₁₋₆ o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

30 **[0117]** En algunas formas de realización, un sustituyente en un átomo de carbono opcionalmente sustituido de un grupo R opcionalmente sustituido se selecciona de: oxo, halógeno, -(CH₂)₀₋₄OR^o y -(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂; en donde R^o es hidrógeno o alifático C₁₋₆.

35 **[0118]** En algunas formas de realización, R es hidrógeno.

[0119] En algunas formas de realización, R es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es un alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es un alifático C₁₋₂ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es un alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es metilo. En algunas formas de realización, R es etilo. En algunas formas de realización, R es propilo. En algunas formas de realización, R es isopropilo. En algunas formas de realización, R es butilo. En algunas formas de realización, R es t-butilo. En algunas formas de realización, R es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, -(CH₂)₀₋₄OR^o, o -(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂. En algunas de dichas formas de realización, R^o es hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -OR* en el que R* es alifático C₁₋₄

50 **[0120]** En algunas formas de realización, R es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, -(CH₂)₀₋₄OR^o, o -(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂. En algunas de dichas formas de realización, R^o es hidrógeno o un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -OR* en el que R* es un alifático C₁₋₄. En algunas formas de realización, R es alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, -(CH₂)₀₋₄OR^o, o -(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂. En algunas de dichas formas de realización, R^o es hidrógeno o un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -OR* en el que R* es alifático C₁₋₄.

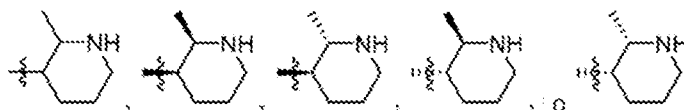
55 **[0121]** En algunas formas de realización, R es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, -OR^o o -N(R^o)₂. En algunas de dichas formas de realización, R^o es hidrógeno o un alifático C₁₋₆ opcionalmente

sustituido con $-OR^*$ en el que R^* es un alifático C_{1-4} . En algunas formas de realización, R es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, $-OR^0$ o $-N(R^0)_2$. En algunas de dichas formas de realización, R^0 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-OR^*$ en el que R^* es un alifático C_{1-4} . En algunas formas de realización, R es alifático C_{1-2} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, $-OR^0$ o $-N(R^0)_2$. En algunas de dichas formas de realización, R^0 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-OR^*$ en el que R^* es un alifático C_{1-4} . En algunas formas de realización, R es alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, $-OR^0$ o $-N(R^0)_2$. En algunas de dichas formas de realización, R^0 es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-OR^*$ en el que R^* es alifático C_{1-4} .

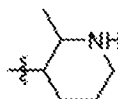
[0122] En algunas formas de realización, R es un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R es un anillo heterocíclico saturado de 4 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R es un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R es un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0123] En algunas formas de realización, dos grupos R en un átomo de nitrógeno, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, dos grupos R en un átomo de nitrógeno, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 miembros. En algunas formas de realización, dos grupos R en un átomo de nitrógeno, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros. En algunas formas de realización, dos grupos R en un átomo de nitrógeno, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

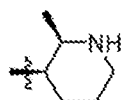
[0124] En algunas formas de realización, R^1 es piperidinilo y R^2 es metilo. En algunas formas de realización, R^1 es piperidinilo, p es 1 y cada R^2 es metilo. En algunas formas de realización, R^1 es



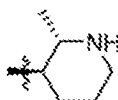
[0125] En algunas formas de realización, R^1 es



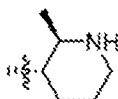
En algunas formas de realización, R^1 es



En algunas formas de realización, R^1 es

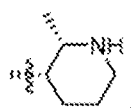


En algunas formas de realización, R^1 es



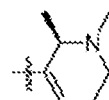
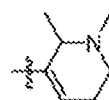
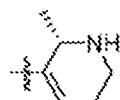
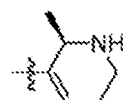
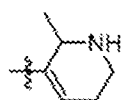
En algunas formas de realización, R^1 es

5

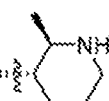
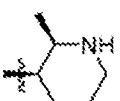
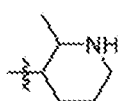
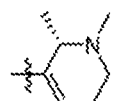


[0126] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de:

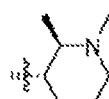
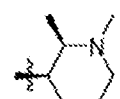
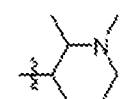
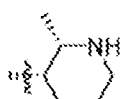
10



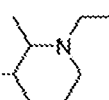
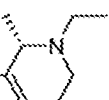
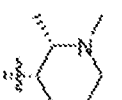
15



20



25



30

35

40

45

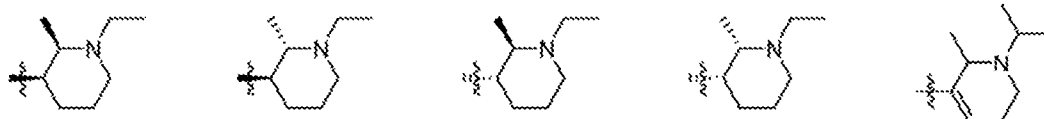
50

55

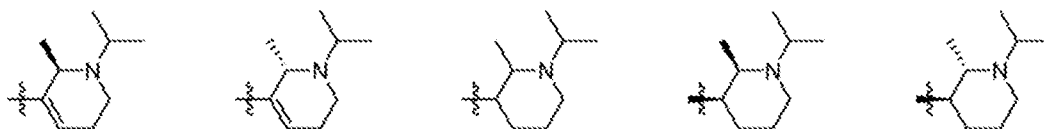
60

65

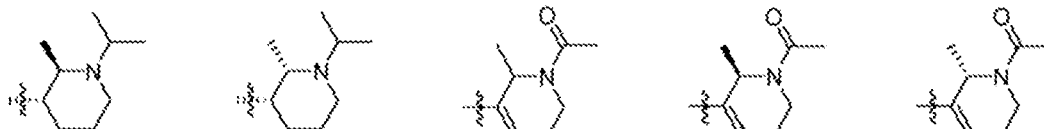
5



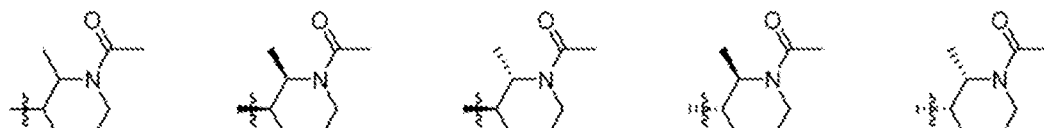
10



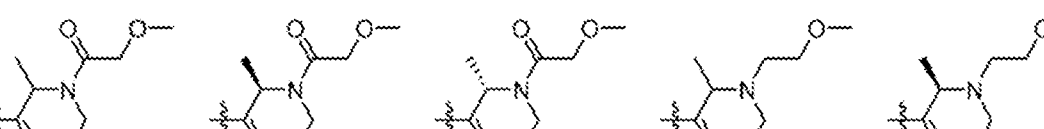
15



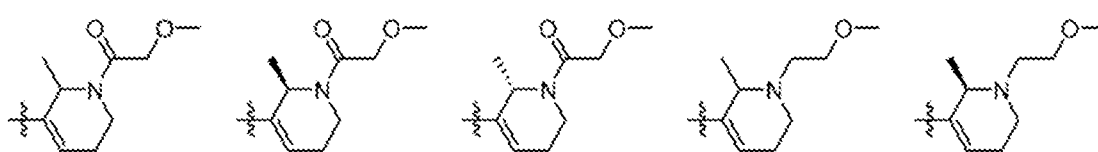
20



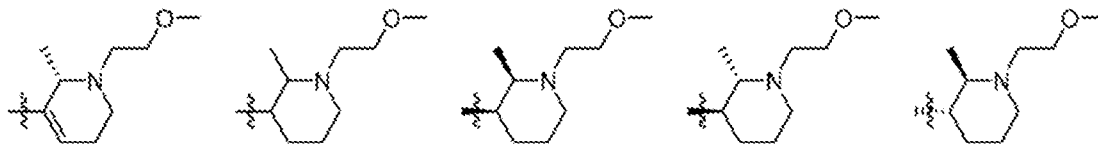
25



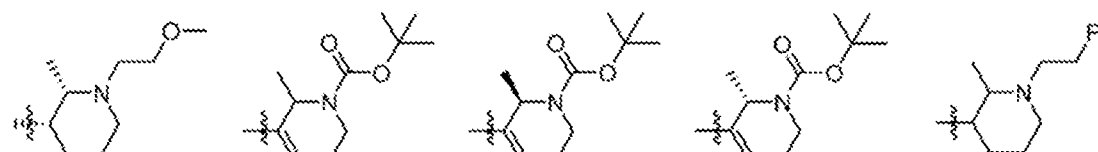
30



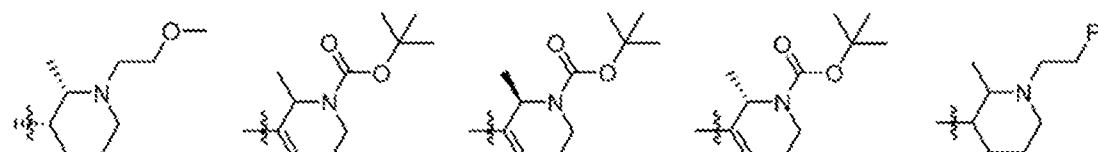
35



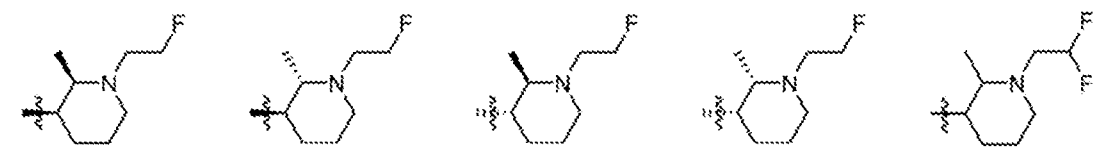
40



45



50

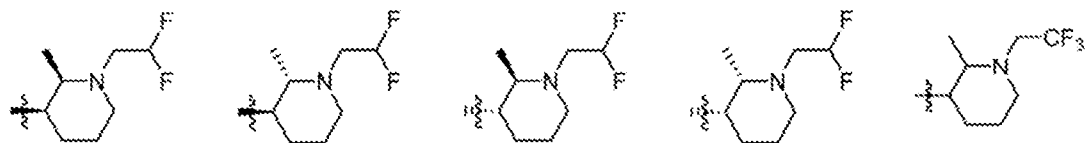


55

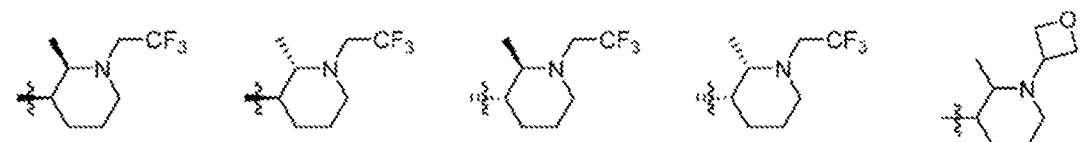
60

65

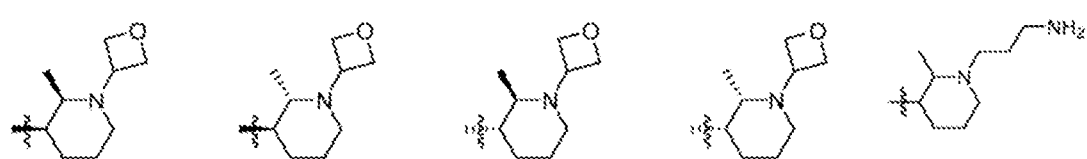
5



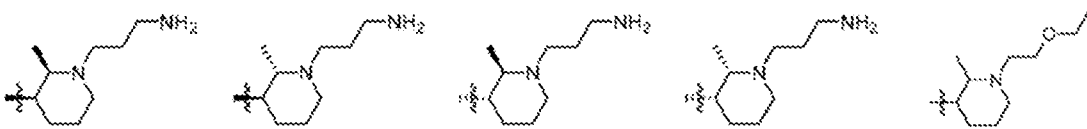
10



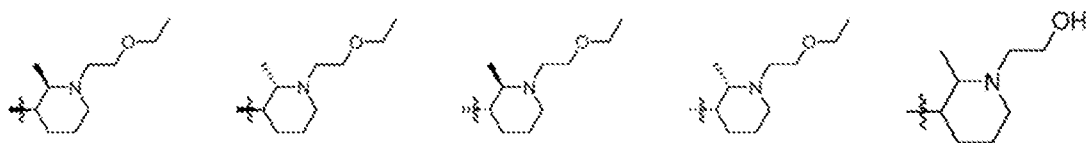
15



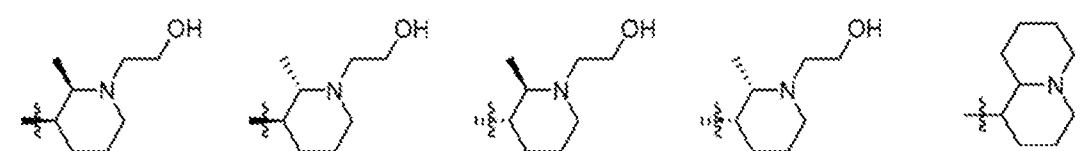
20



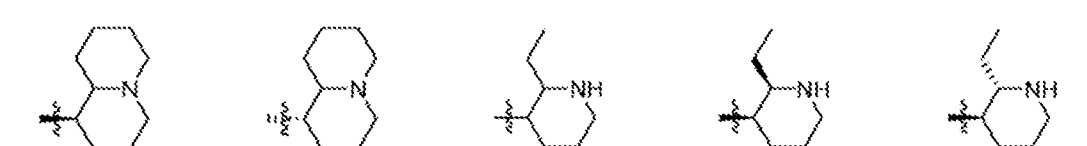
25



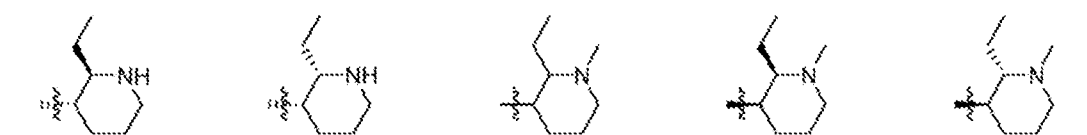
30



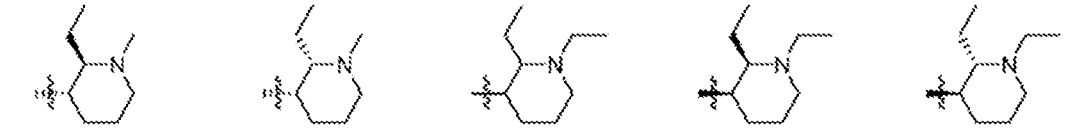
40



45



50

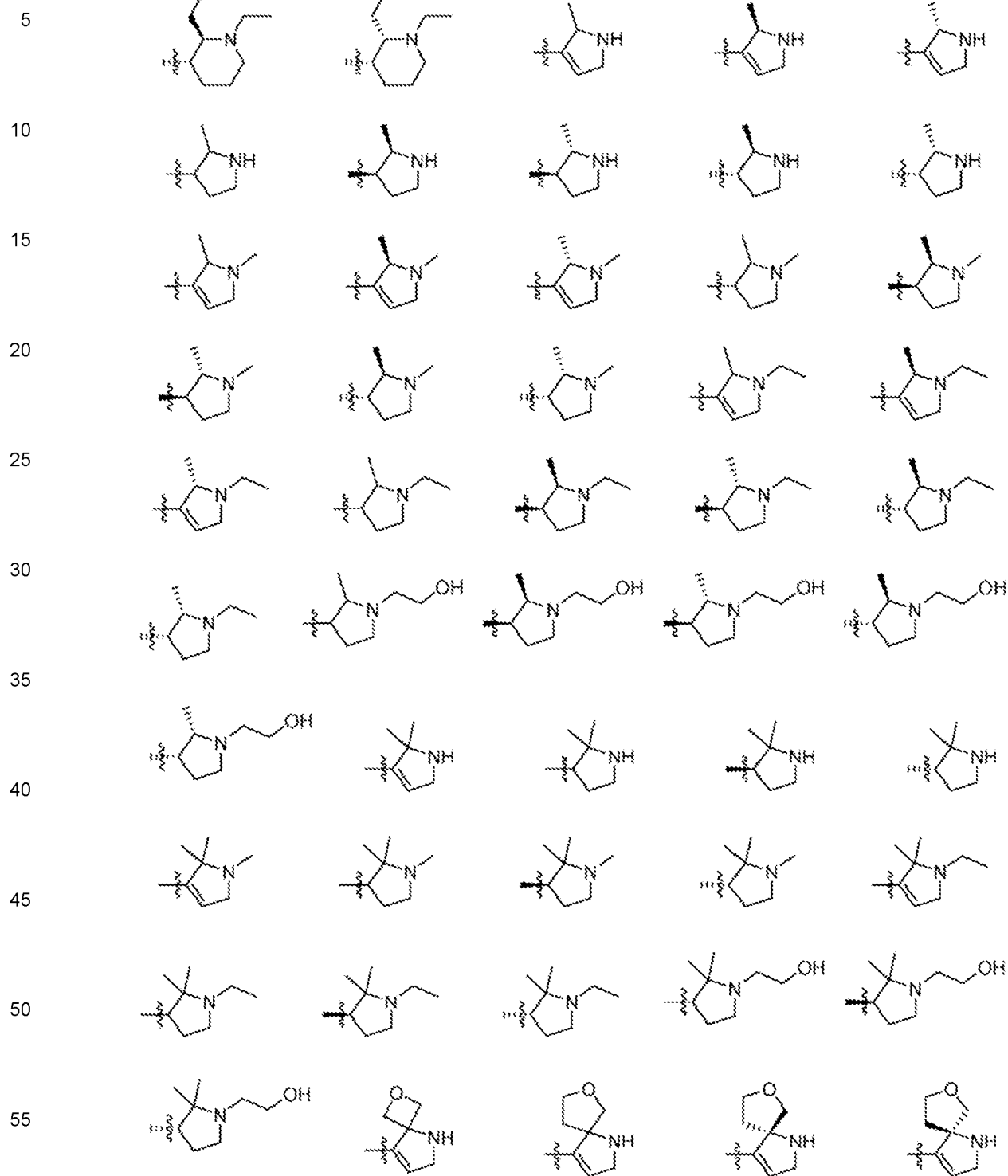


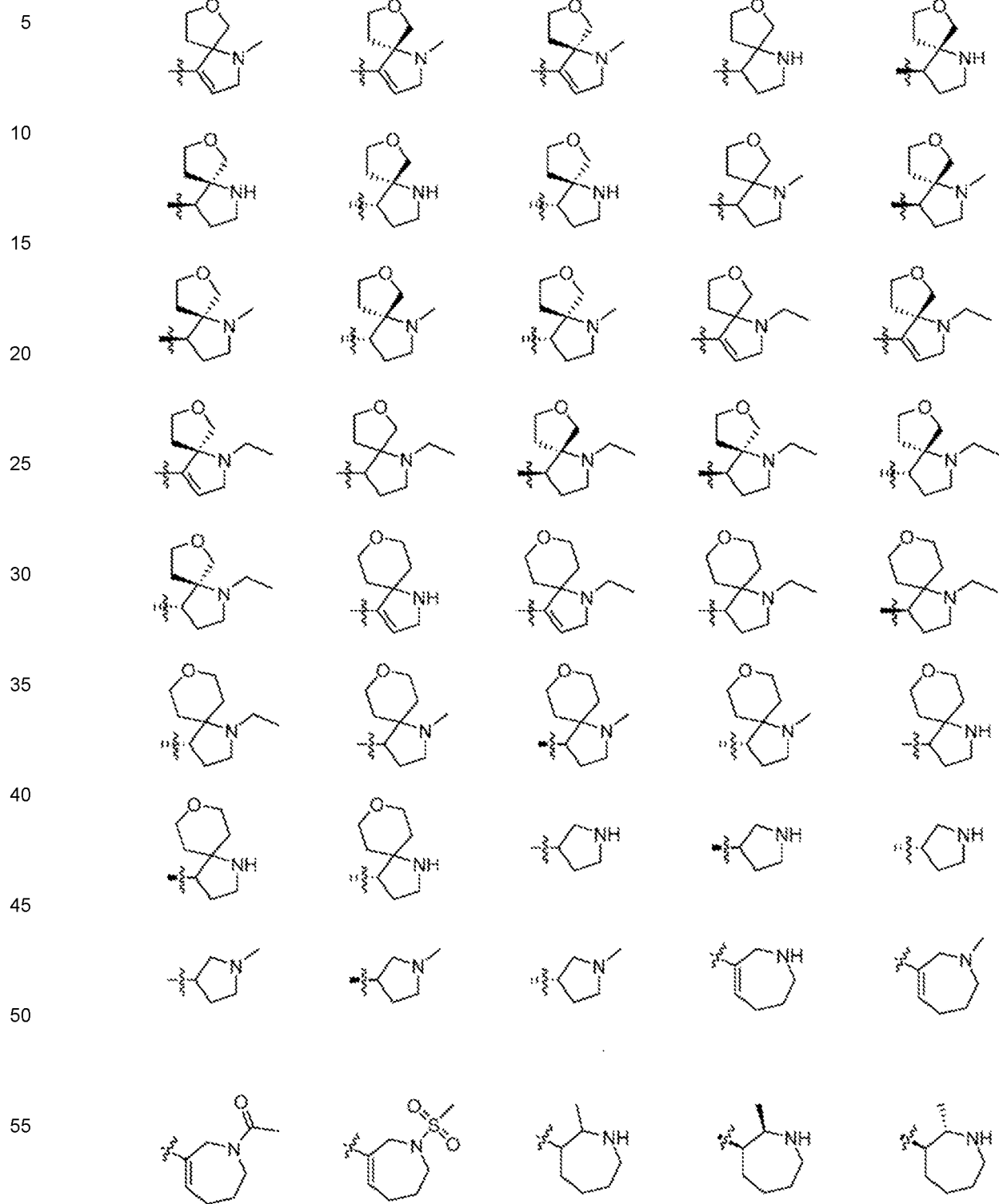
55

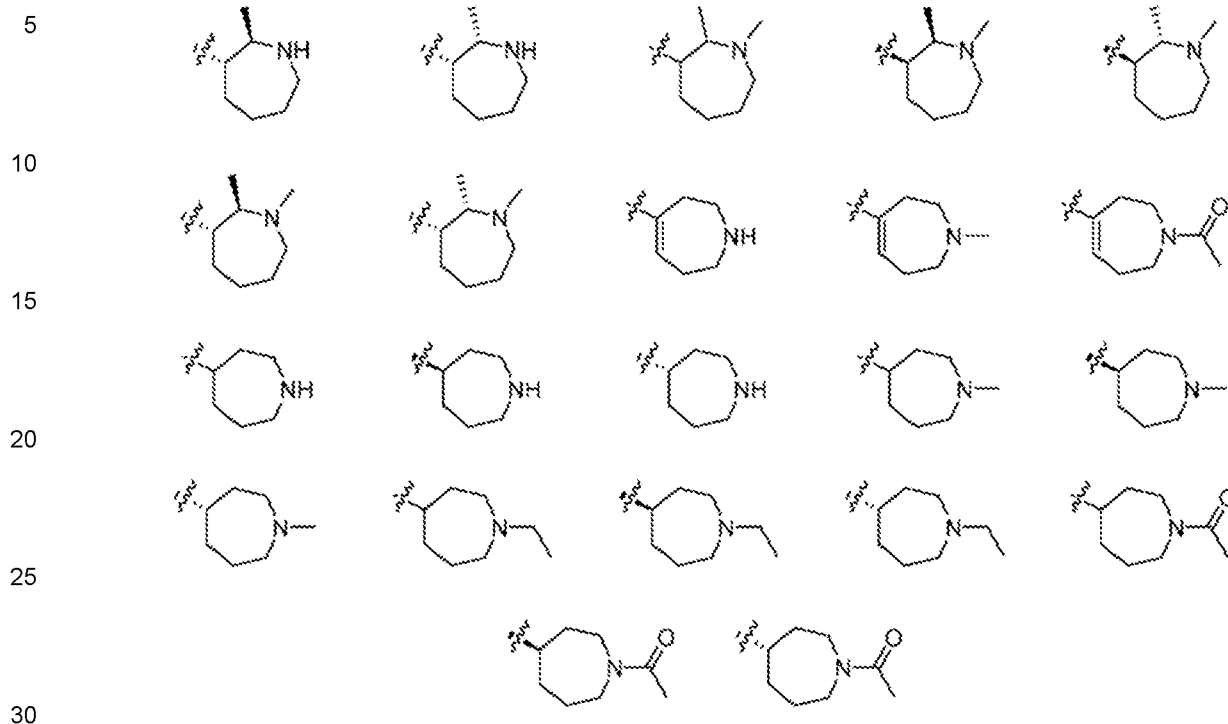


60

65







[0127] En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente halógeno, $-CN$, $-N(R)_2$, $-OR$ o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[0128] En algunas formas de realización, un sustituyente en un átomo de carbono opcionalmente sustituido de un R^3 opcionalmente sustituido se selecciona de: oxo, halógeno, $-(CH_2)_{0-4}R^0$, $-(CH_2)_{0-4}OR^0$, y $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$; en donde R^0 es hidrógeno, un anillo alifático C_{1-6} o un anillo saturado, parcialmente insaturado o aro de 3 a 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0129] En algunas formas de realización, un sustituyente en un átomo de carbono opcionalmente sustituido de un R^3 opcionalmente sustituido se selecciona de: halógeno, $-(CH_2)_{0-4}R^0$, $-(CH_2)_{0-4}OR^0$ y $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$; en donde R^0 es hidrógeno, un anillo alifático C_{1-6} o un anillo saturado, parcialmente insaturado o aro de 3 a 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

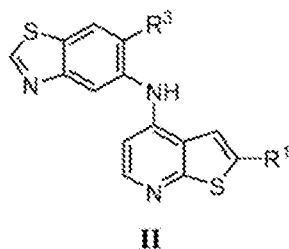
[0130] En algunas formas de realización, R^3 es halógeno. En algunas formas de realización, R^3 se selecciona entre bromo, cloro o fluoro. En algunas formas de realización, R^3 es bromo. En algunas formas de realización, R^3 es cloro. En algunas formas de realización, R^3 es fluoro. En algunas formas de realización, R^3 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^3 es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^3 es alifático C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^3 es metilo.

[0131] Como se definió en general anteriormente, p es 0-4. En algunas formas de realización, p es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2. En algunas formas de realización, p es 3. En algunas formas de realización, p es 3. En algunas formas de realización, p es 4.

[0132] Como se definió en general anteriormente, q es 0-4. En algunas formas de realización, q es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas formas de realización, q es 0. En algunas formas de realización, q es 1. En algunas formas de realización, q es 2. En algunas formas de realización, q es 3. En algunas formas de realización, q es 3. En algunas formas de realización, q es 4.

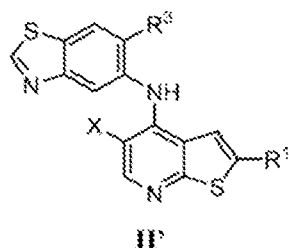
[0133] Como se ha definido generalmente anteriormente, X es hidrógeno o halógeno. En algunas formas de realización, X es hidrógeno. En algunas formas de realización, X es halógeno. En algunas de dichas formas de realización, X es fluoro o cloro. En algunas formas de realización, X es fluoro.

[0134] En algunas formas de realización, la presente solicitud proporciona compuestos de Fórmula II:



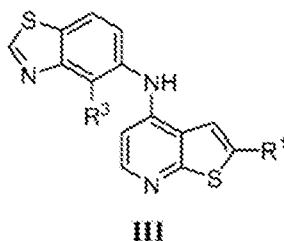
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R¹ y R³ es como se definió anteriormente y se describe en el presente documento

[0135] En algunas formas de realización, la presente solicitud proporciona compuestos de Fórmula II':



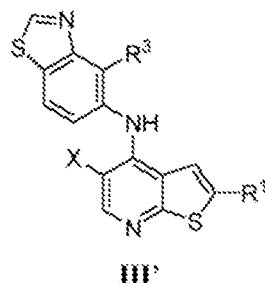
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que cada uno de R¹, R³ y X es como se definió anteriormente y se describe en el presente documento.

[0136] En algunas formas de realización, la presente solicitud proporciona compuestos de Fórmula III:



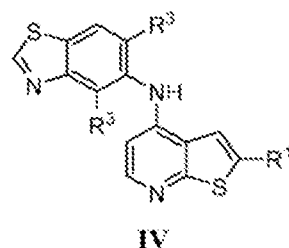
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que cada uno de R¹ y R³ es como se definió anteriormente y se describe en el presente documento.

[0137] En algunas formas de realización, la presente solicitud proporciona compuestos de Fórmula III':



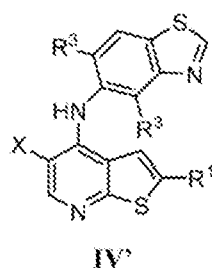
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que cada uno de R¹, R³ y X es como se definió anteriormente y se describe en el presente documento.

[0138] En algunas formas de realización, la presente solicitud proporciona compuestos de Fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R¹ y R³ es como se definió anteriormente y se describe en el presente documento

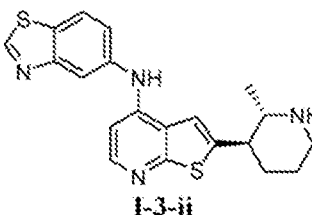
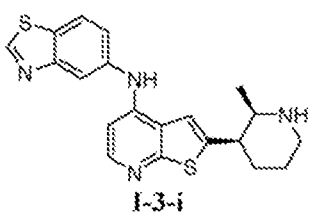
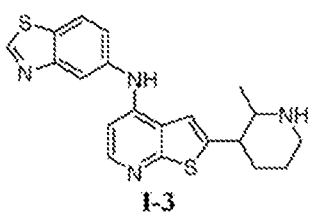
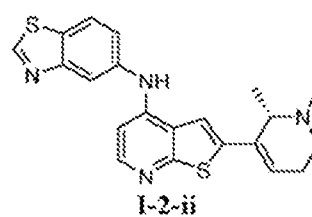
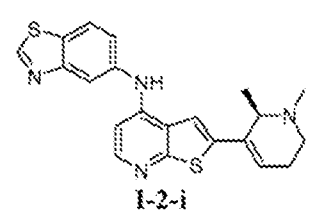
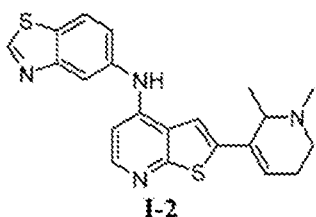
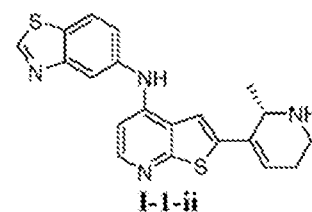
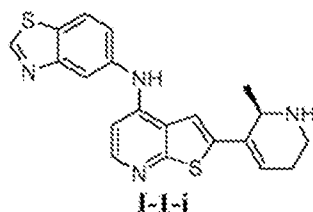
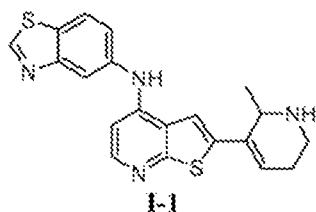
[0139] En algunas formas de realización, la presente solicitud proporciona compuestos de Fórmula IV':

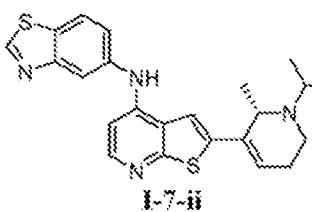
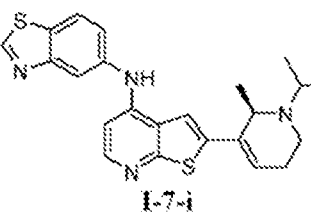
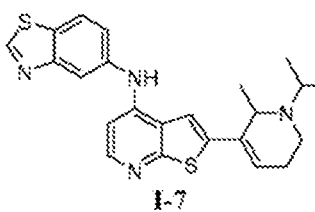
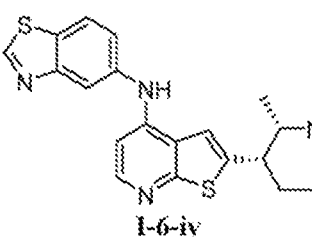
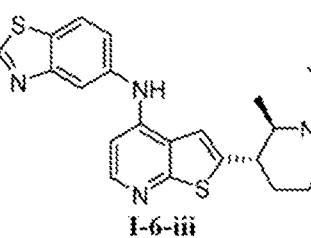
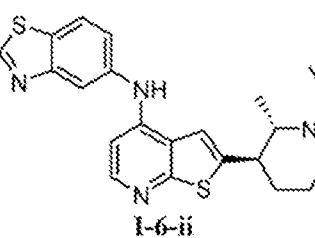
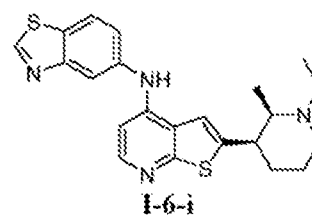
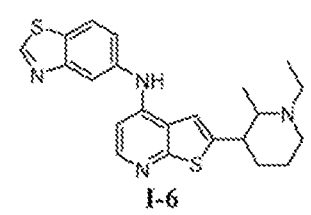
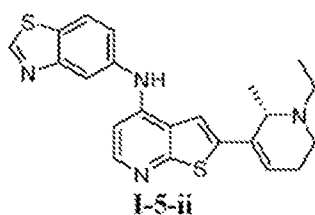
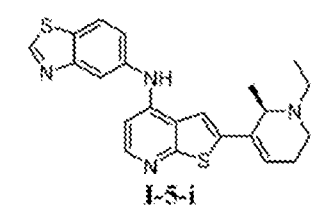
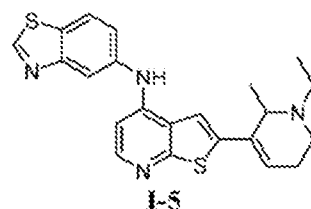
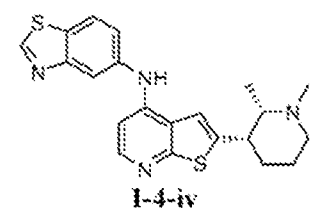
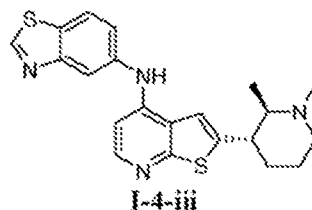
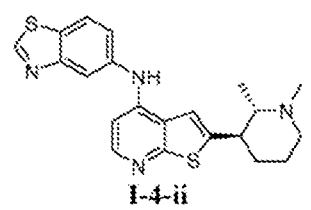
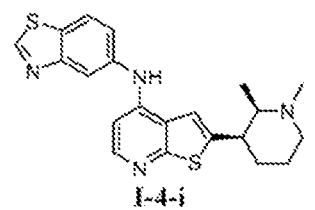
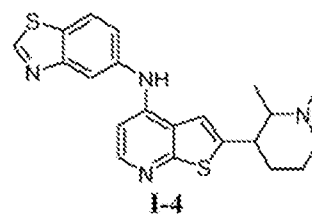
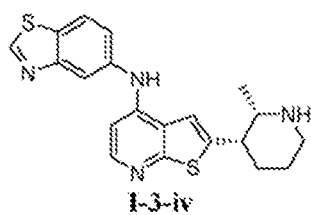
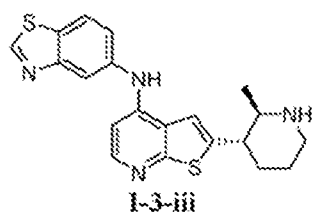


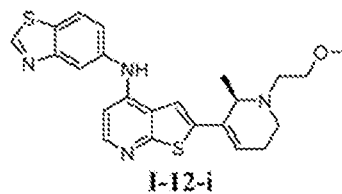
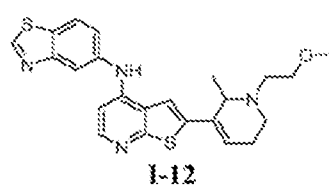
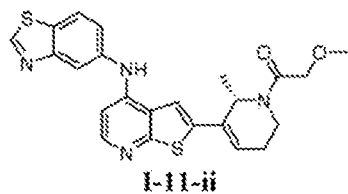
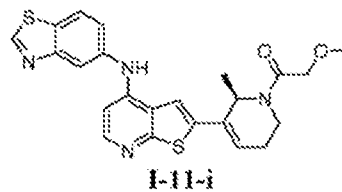
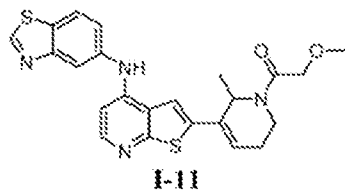
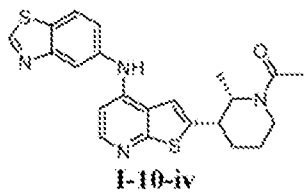
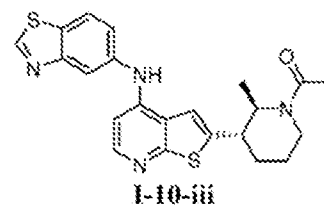
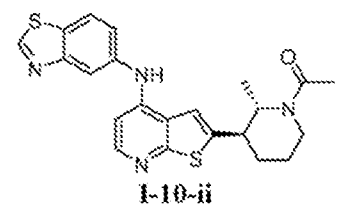
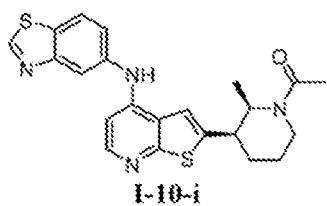
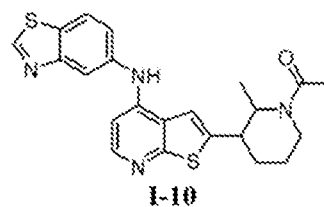
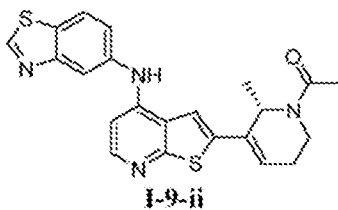
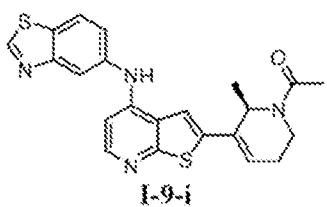
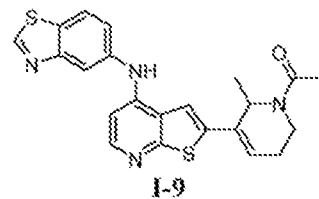
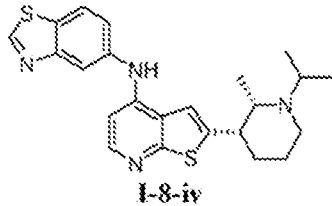
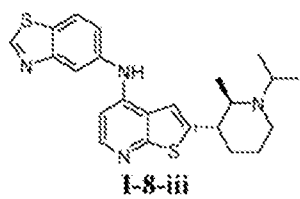
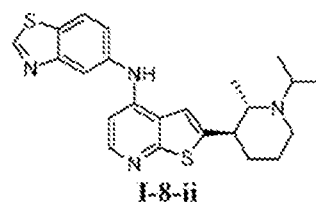
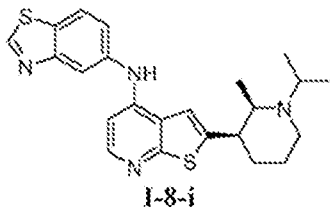
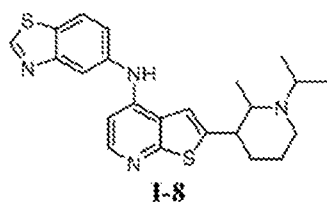
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que cada uno de R¹, R³ y X es como se definió anteriormente y se describe en el presente documento.

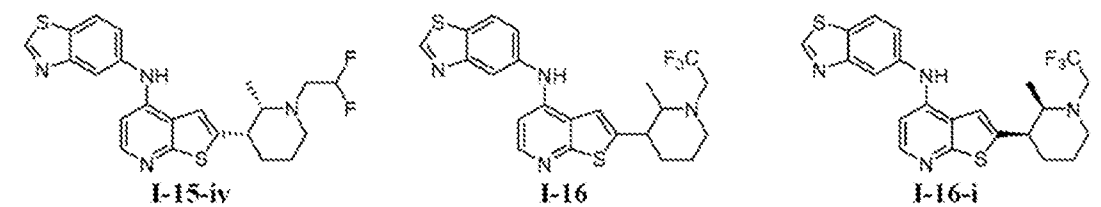
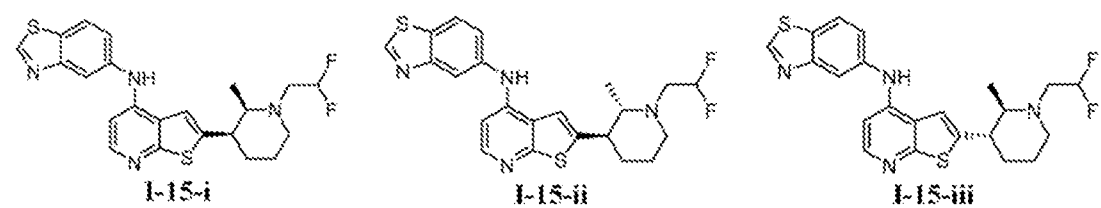
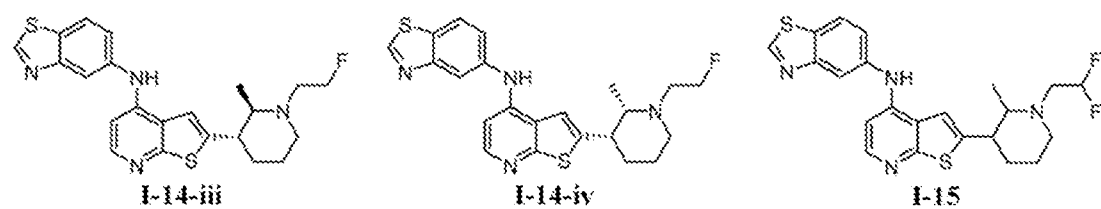
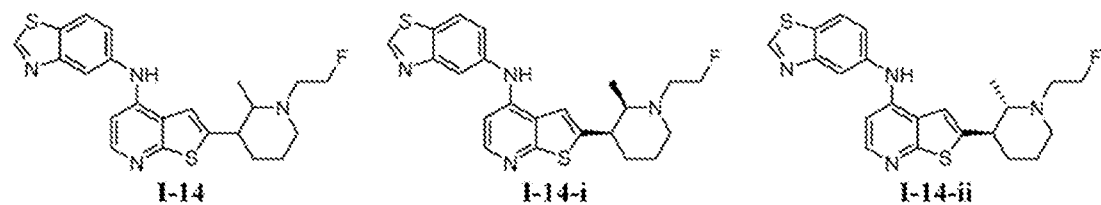
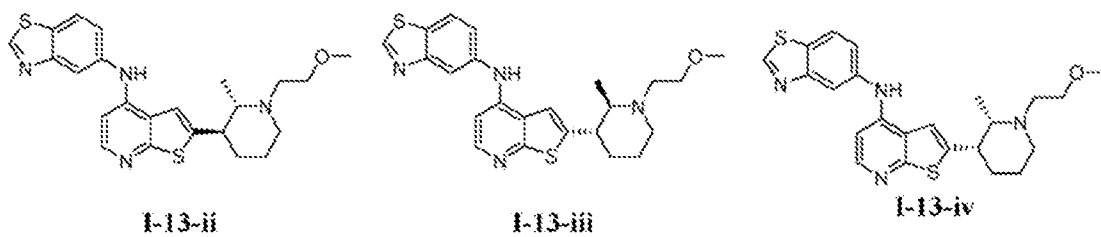
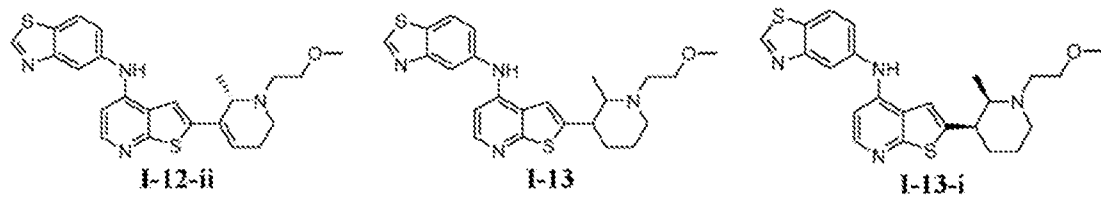
[0140] Debe entenderse que las formas de realización anteriores pueden combinarse entre sí, como si todas y cada una de las combinaciones estuvieran enumeradas específica e individualmente.

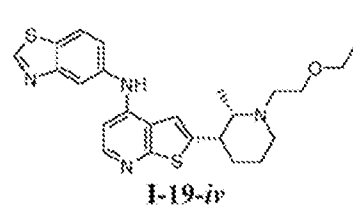
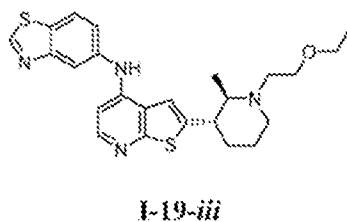
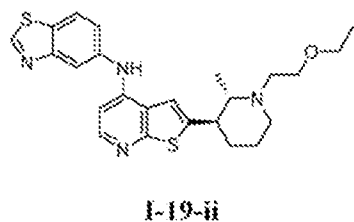
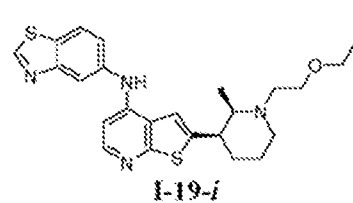
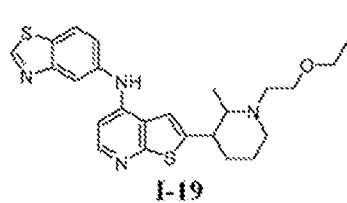
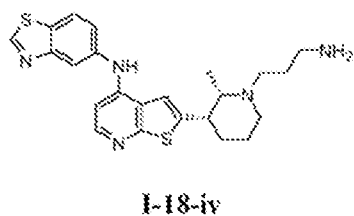
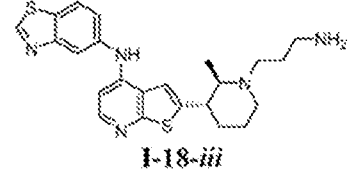
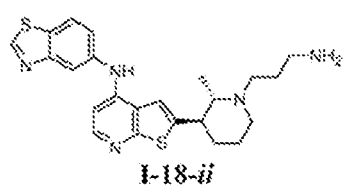
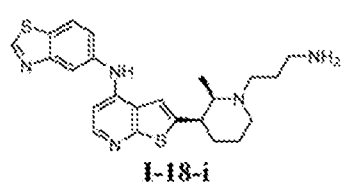
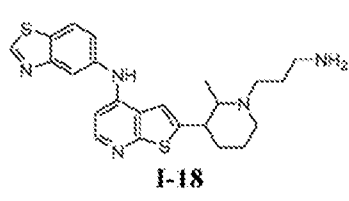
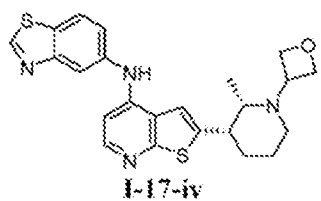
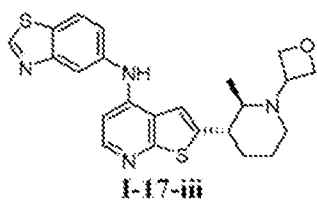
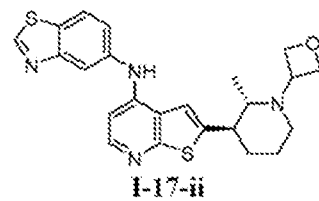
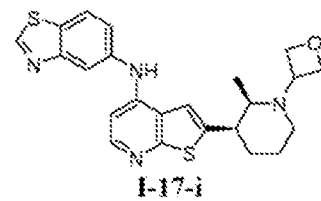
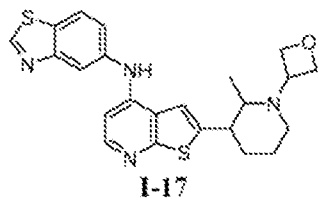
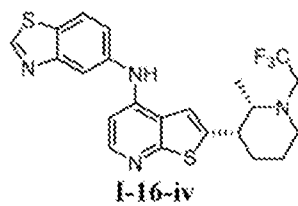
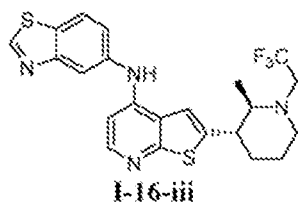
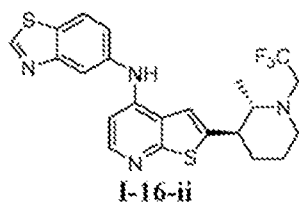
[0141] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I o Fórmula I' se selecciona de:

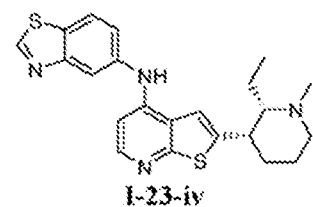
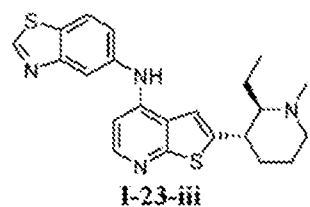
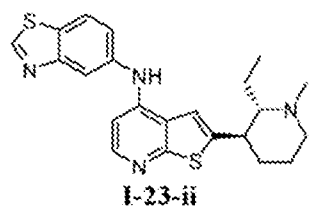
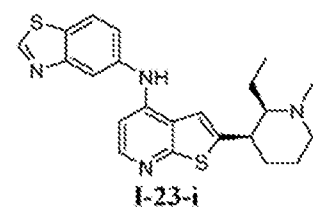
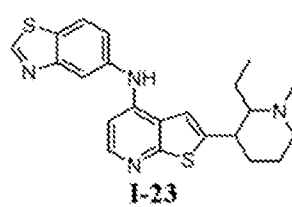
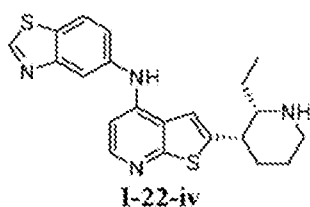
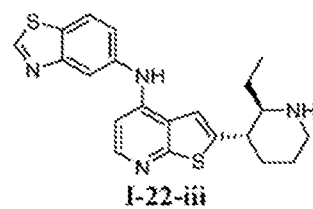
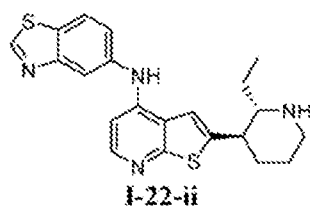
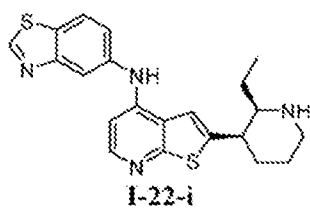
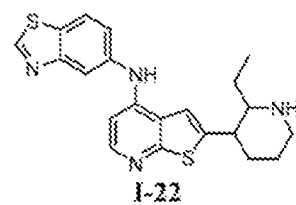
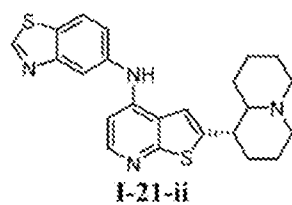
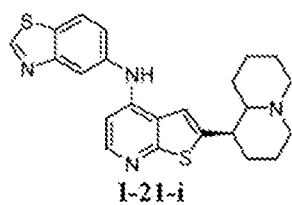
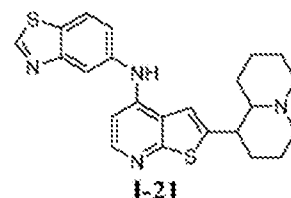
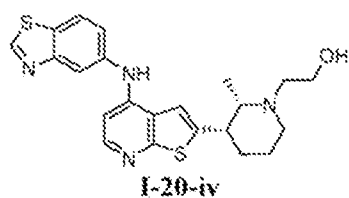
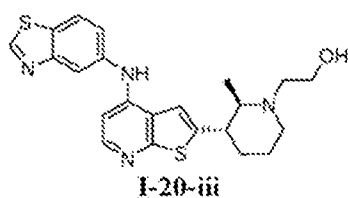
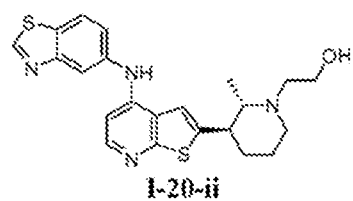
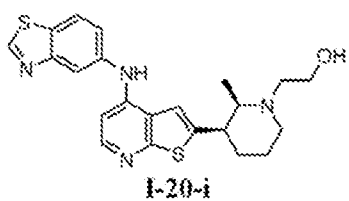
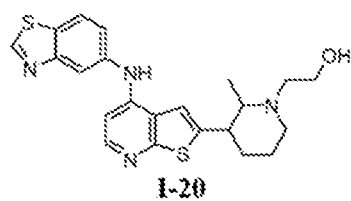


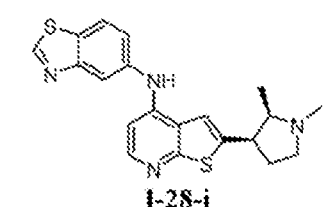
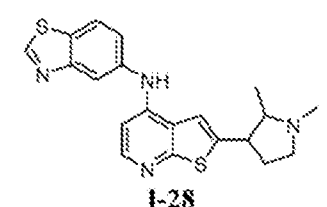
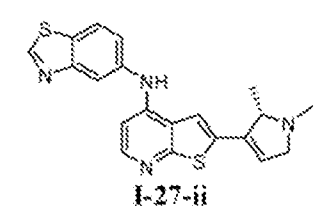
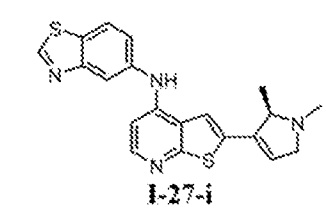
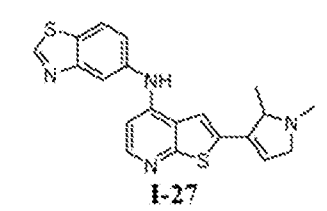
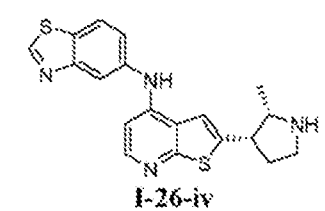
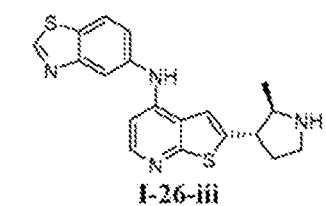
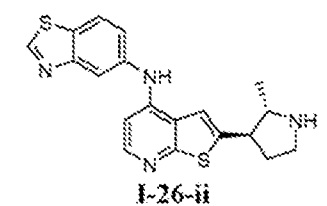
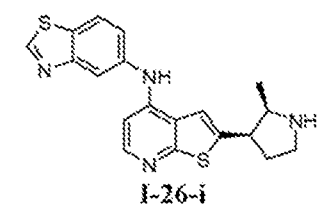
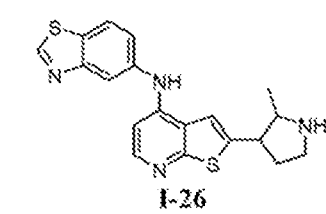
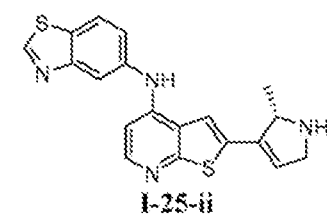
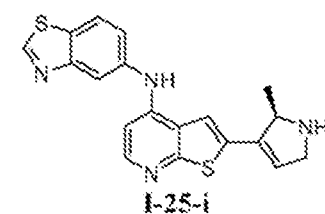
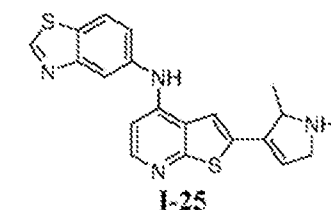
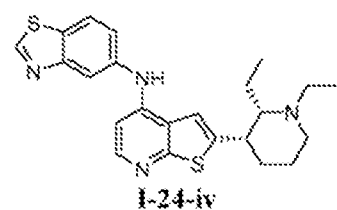
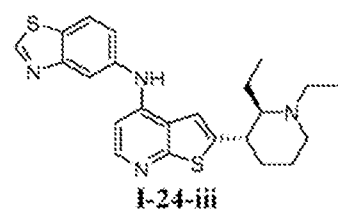
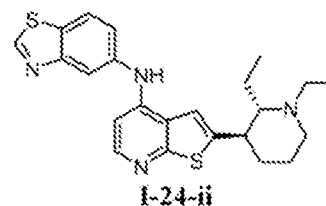
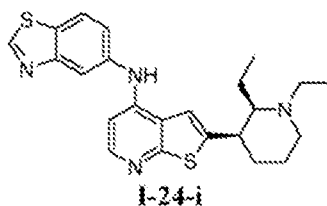
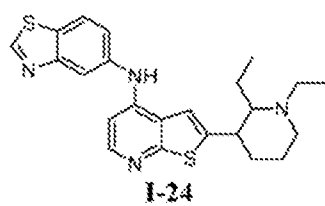


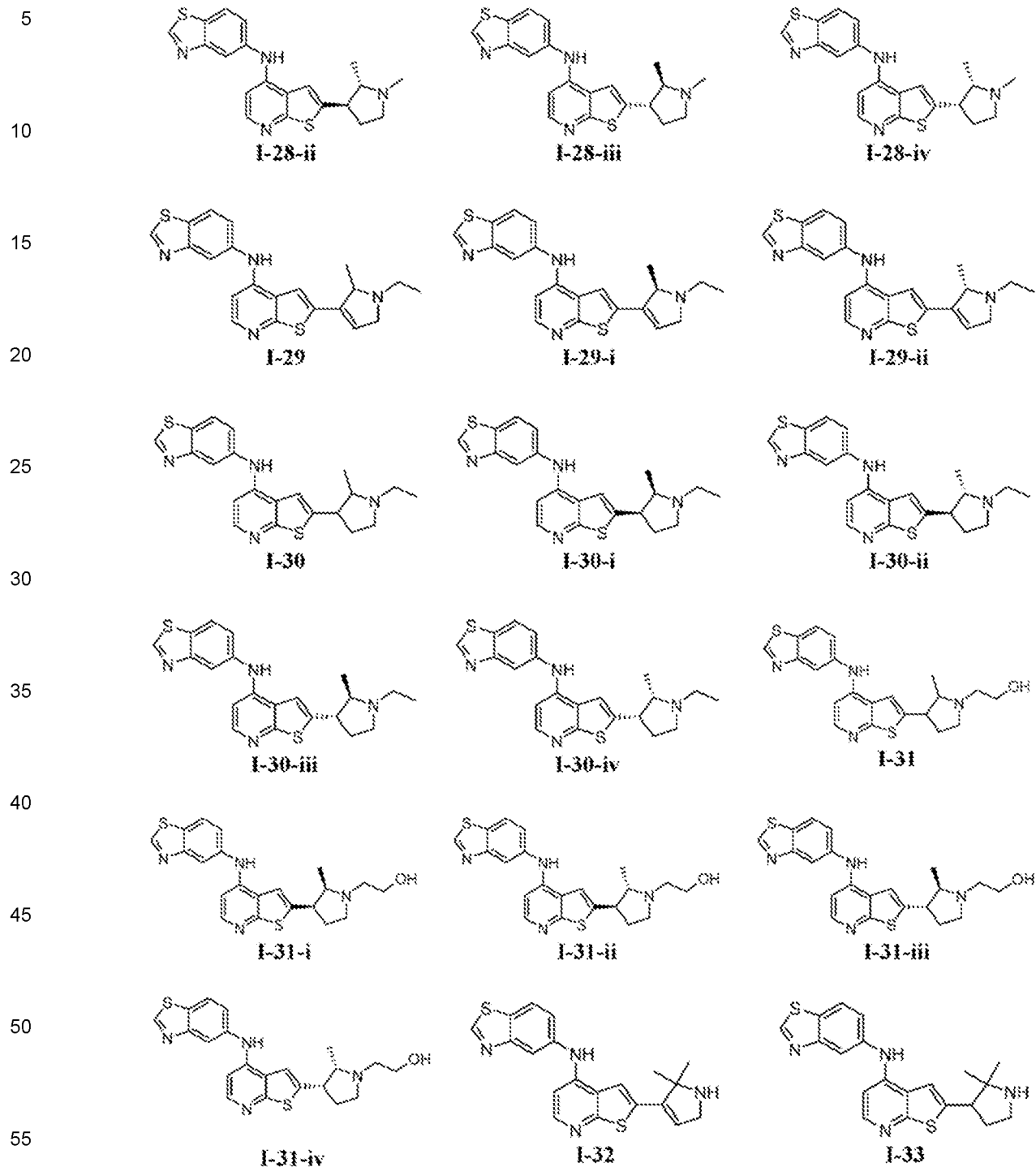


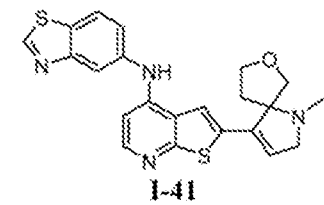
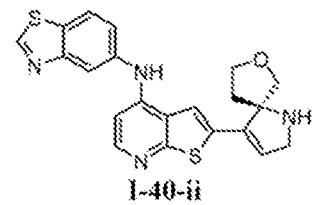
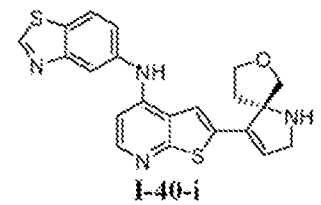
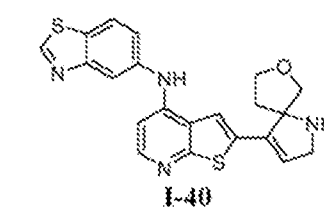
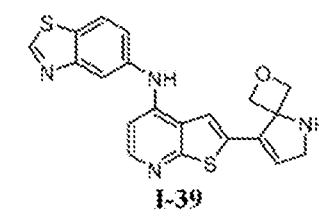
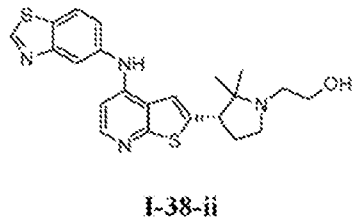
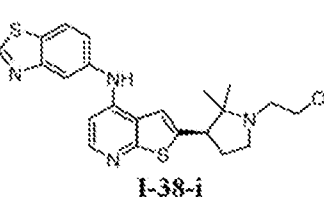
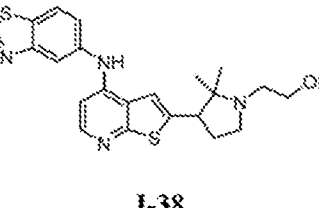
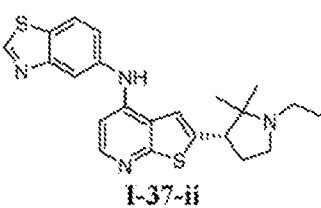
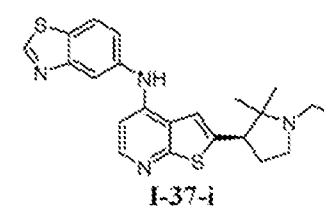
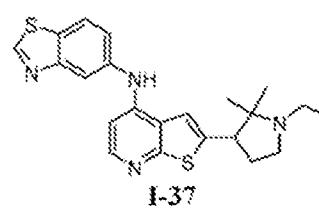
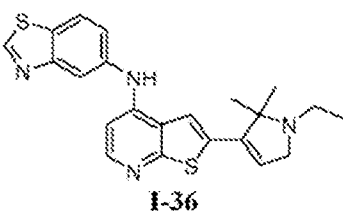
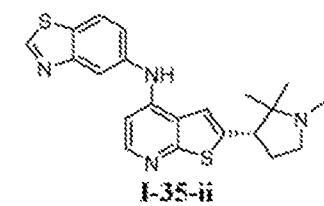
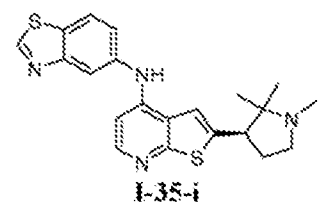
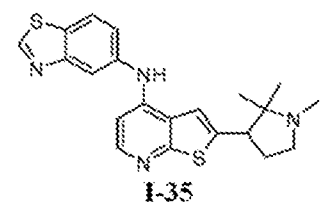
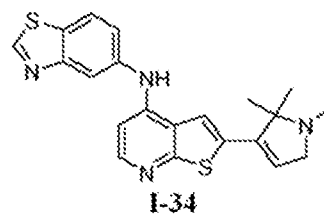
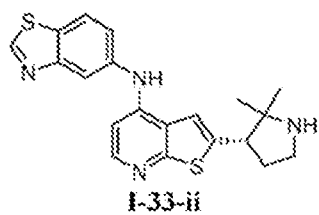
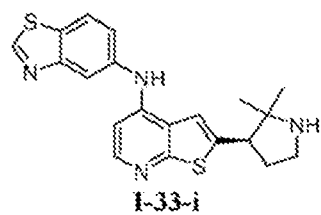


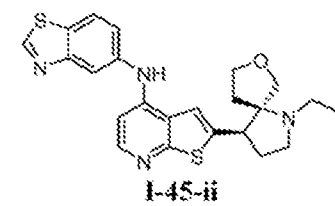
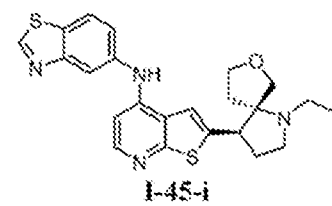
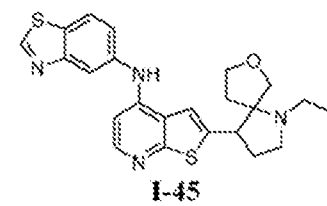
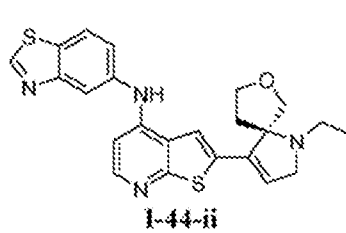
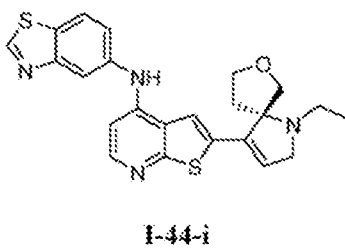
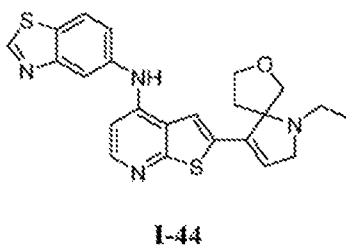
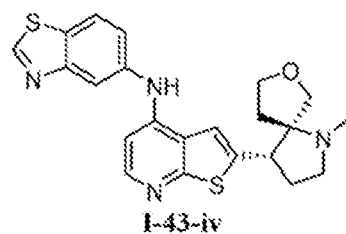
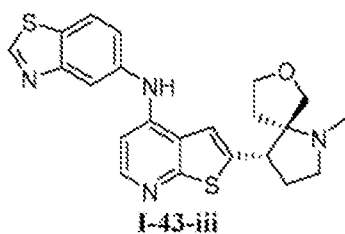
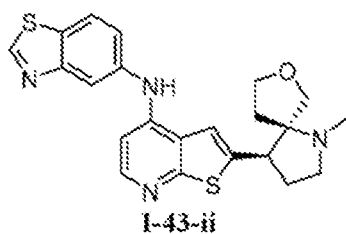
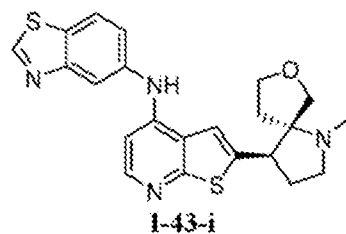
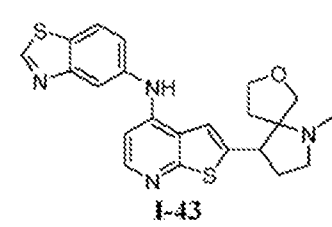
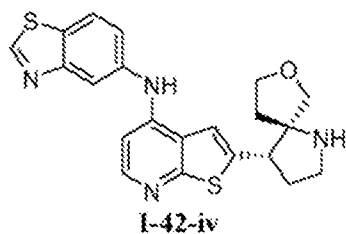
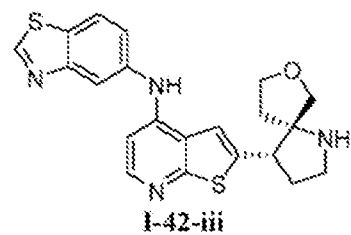
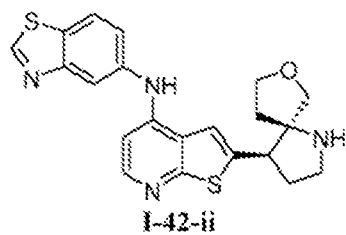
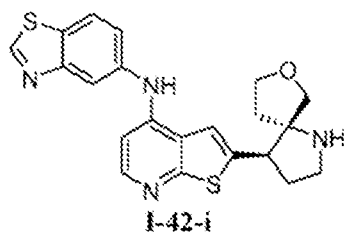
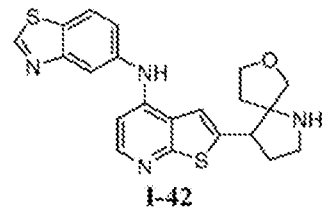
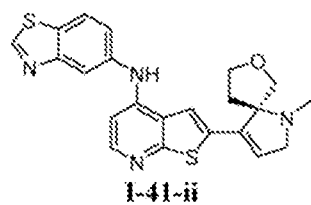
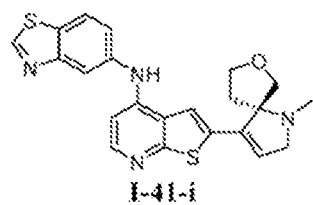


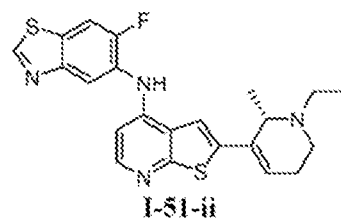
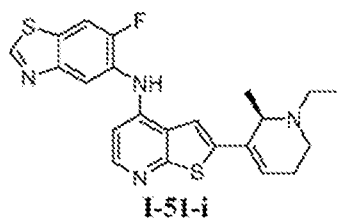
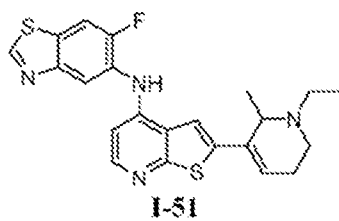
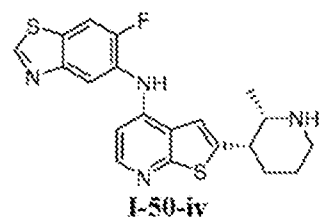
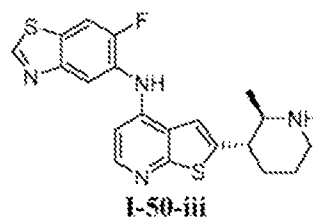
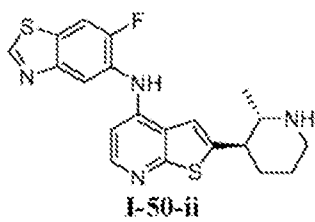
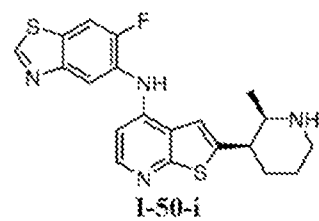
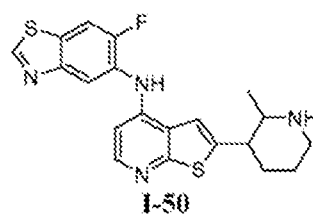
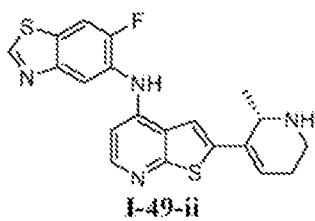
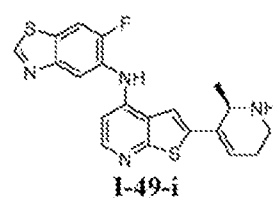
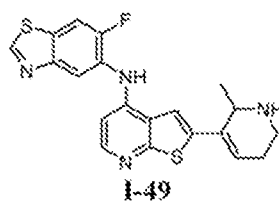
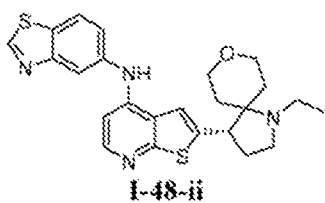
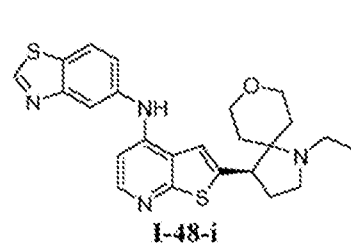
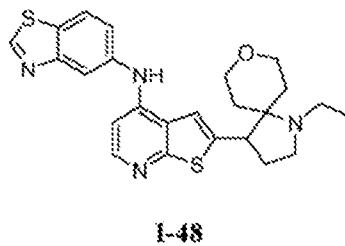
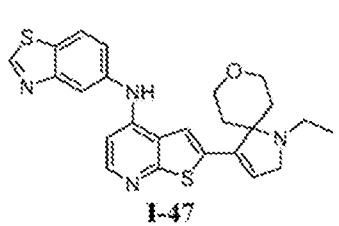
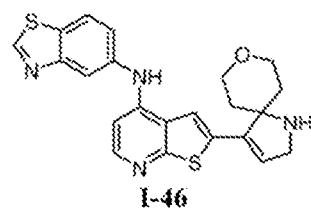
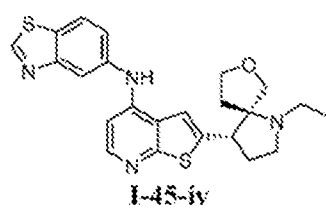
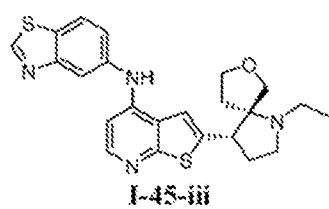


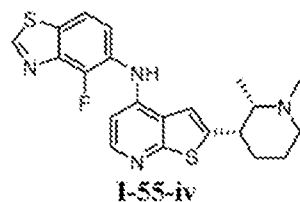
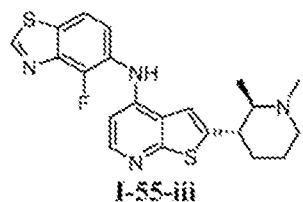
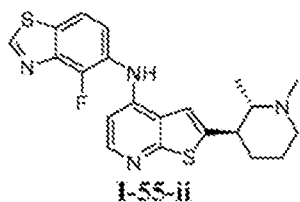
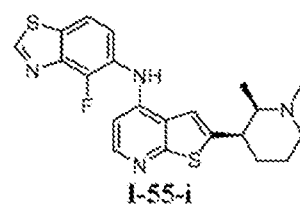
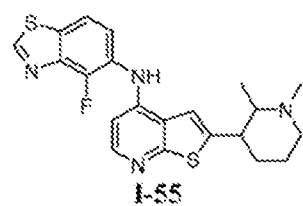
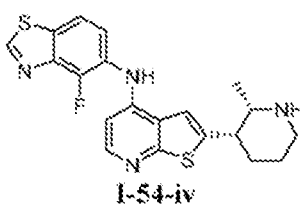
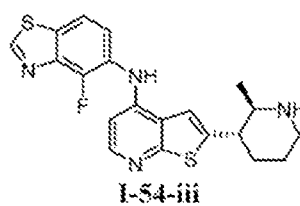
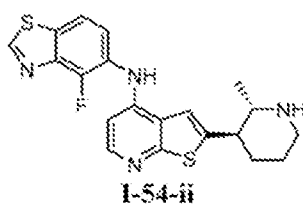
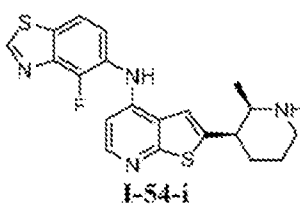
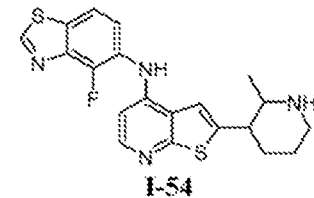
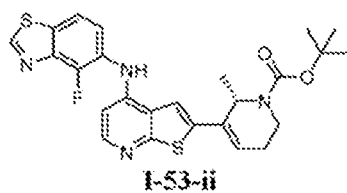
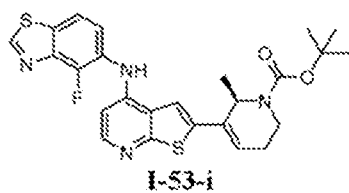
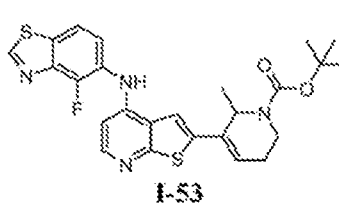
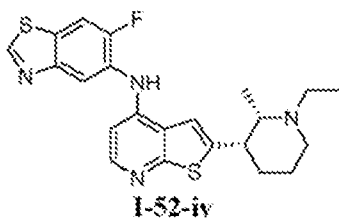
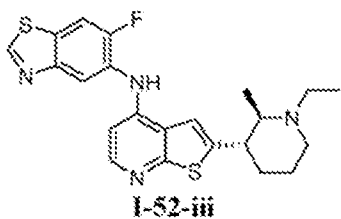
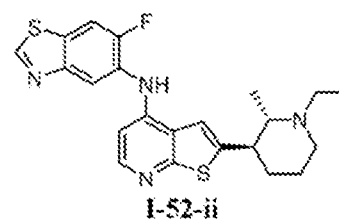
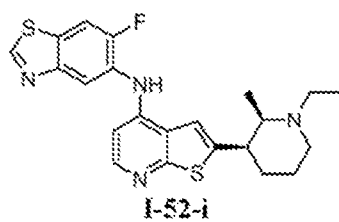
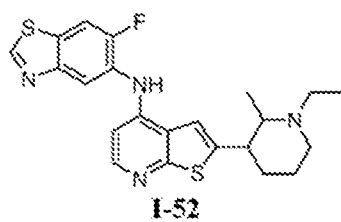


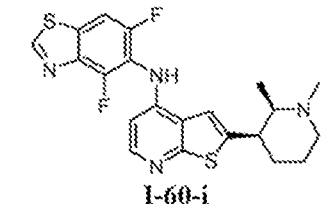


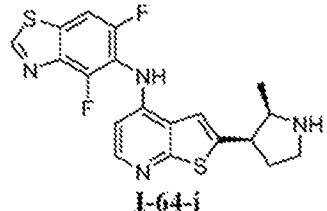
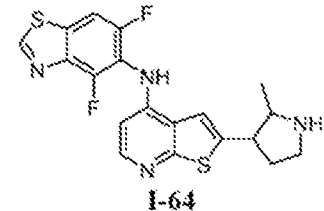
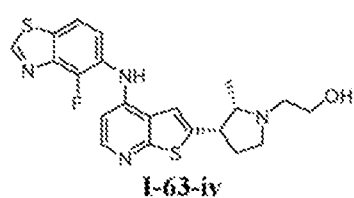
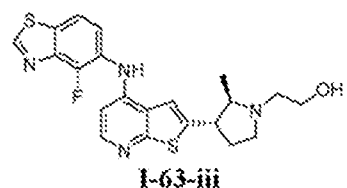
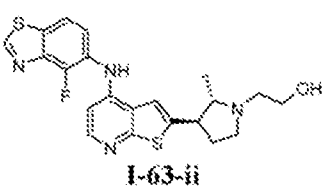
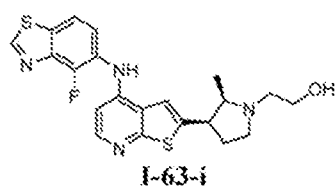
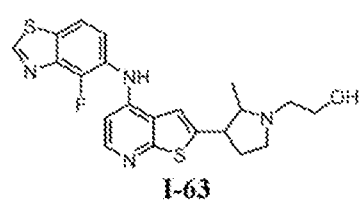
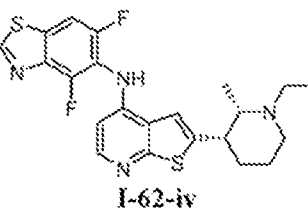
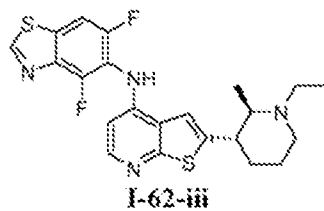
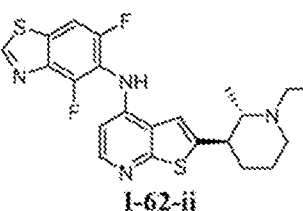
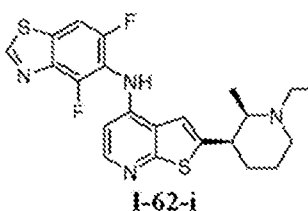
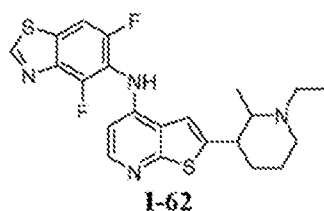
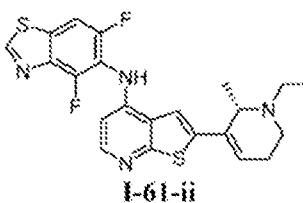
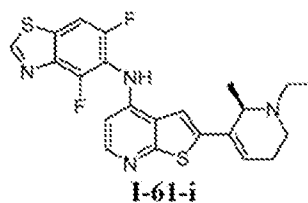
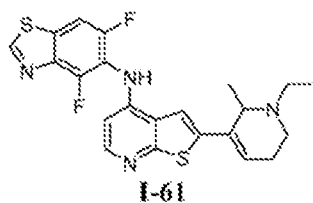
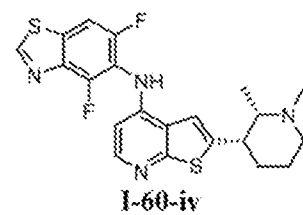
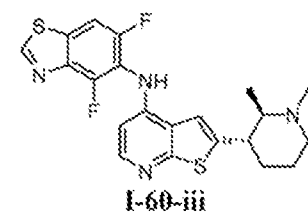
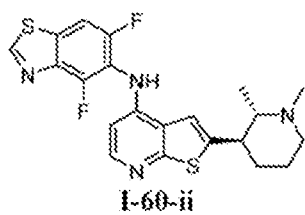


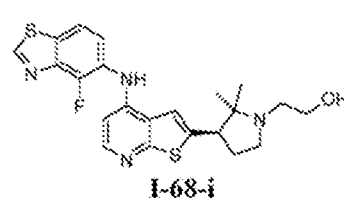
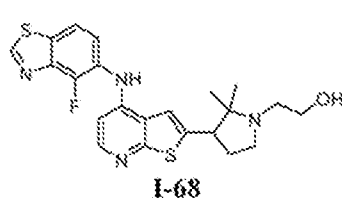
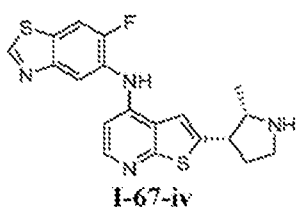
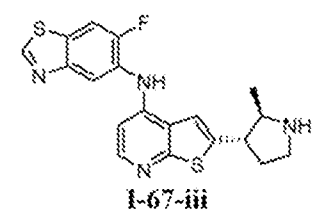
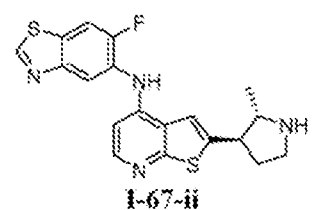
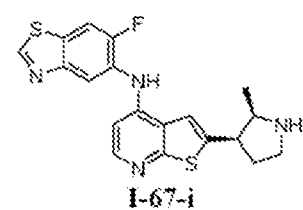
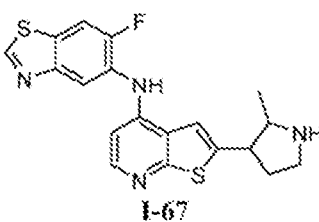
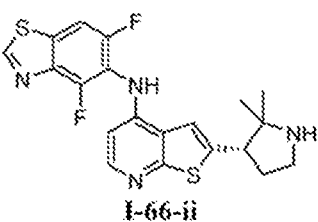
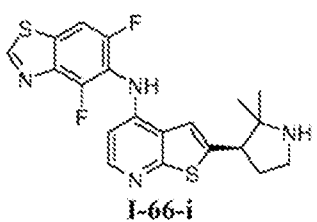
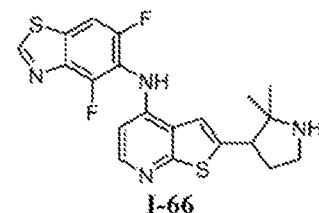
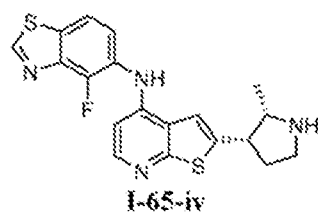
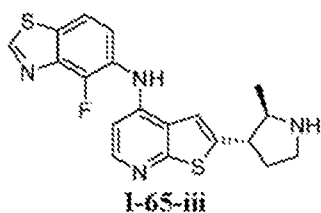
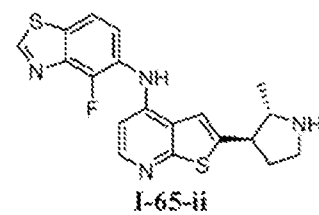
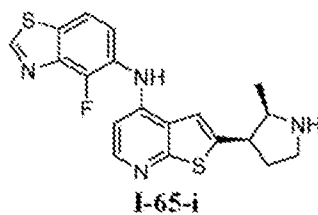
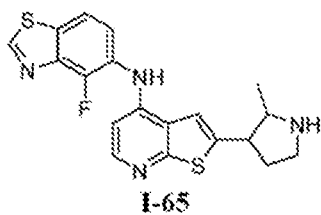
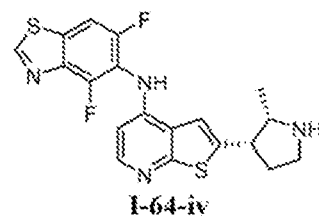
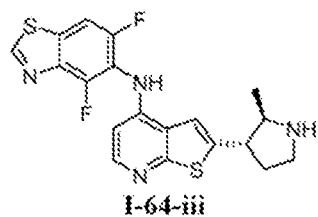
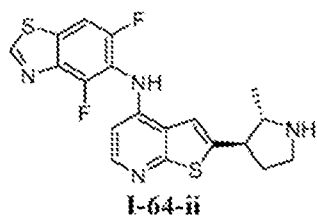


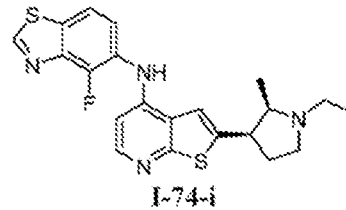
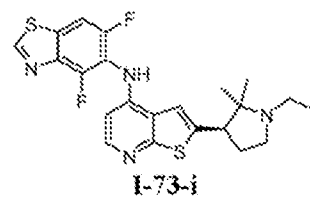
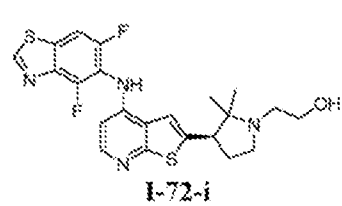
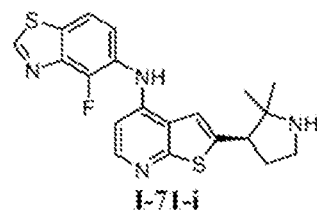
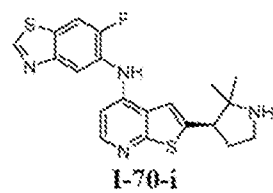
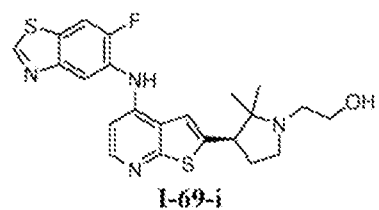


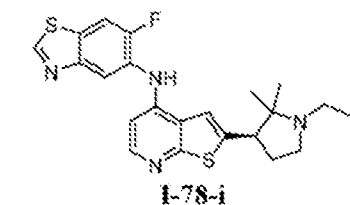
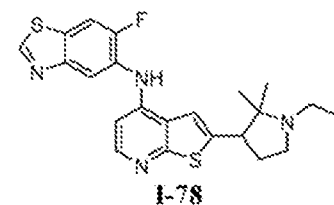
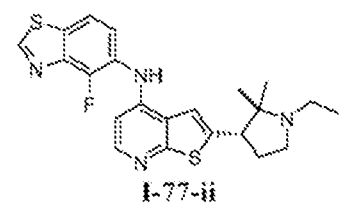
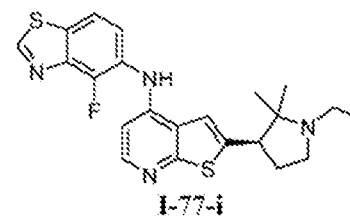
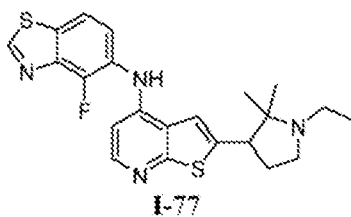
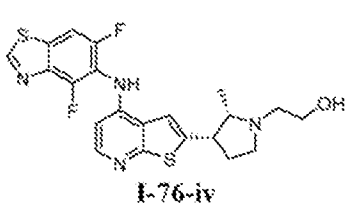
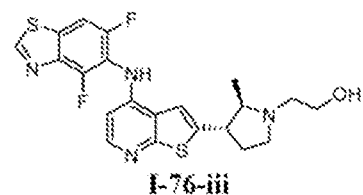
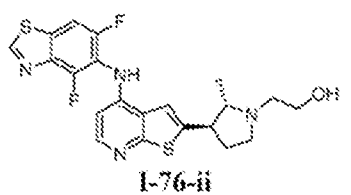
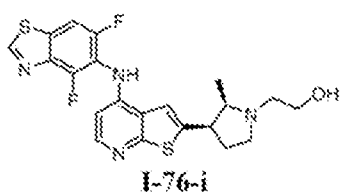
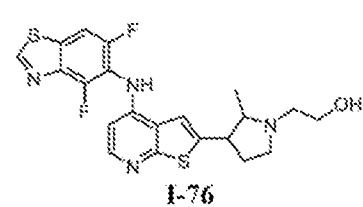
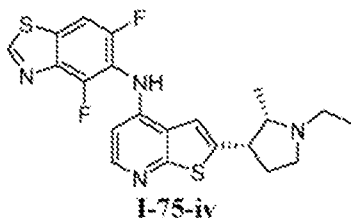
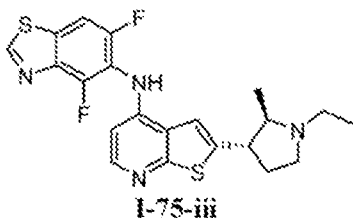
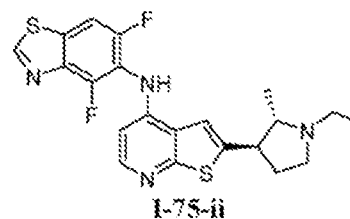
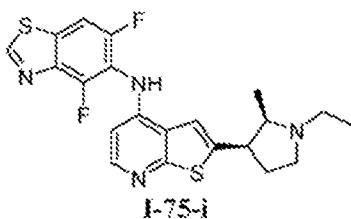
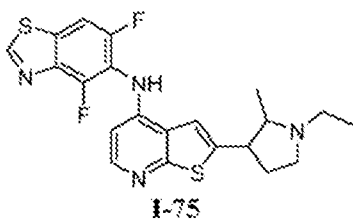
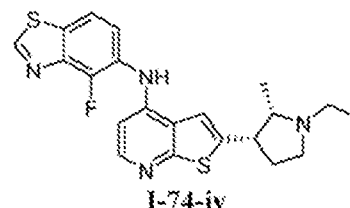
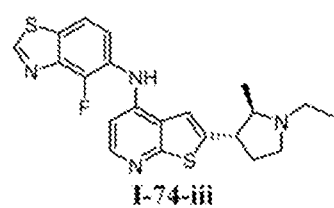
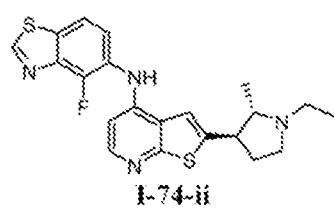


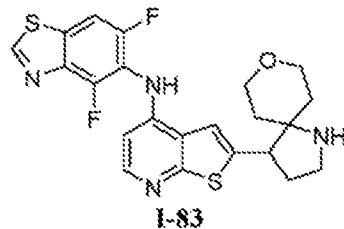
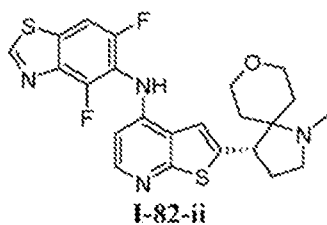
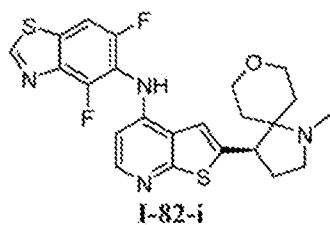
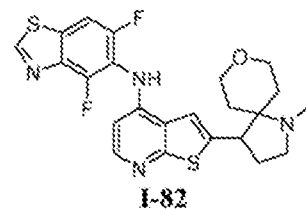
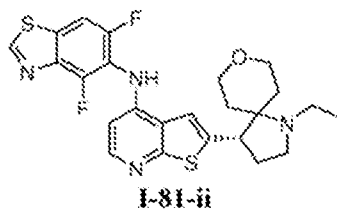
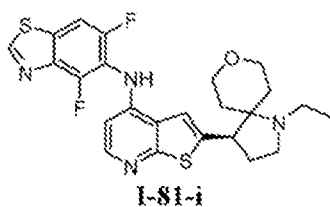
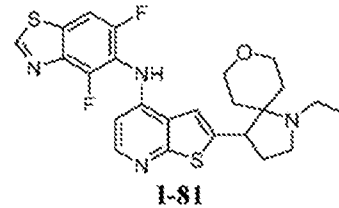
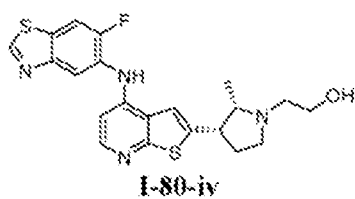
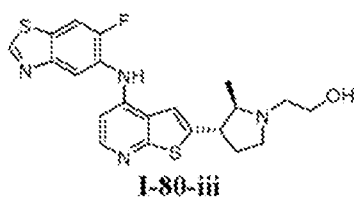
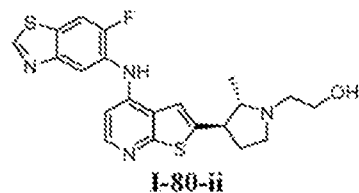
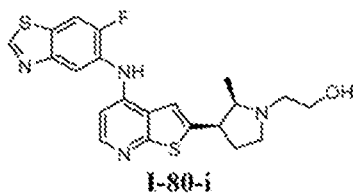
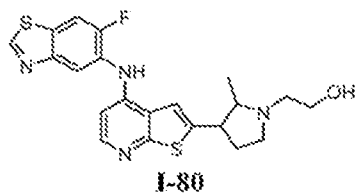
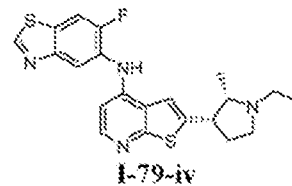
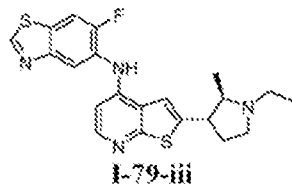
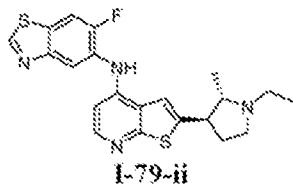
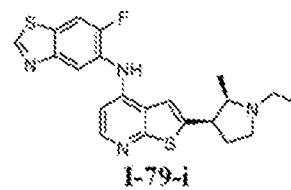
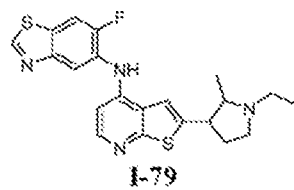
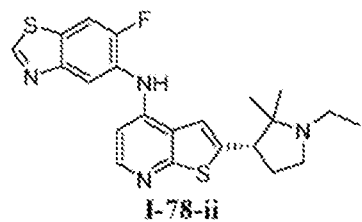


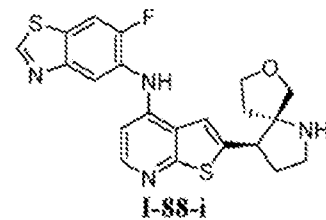
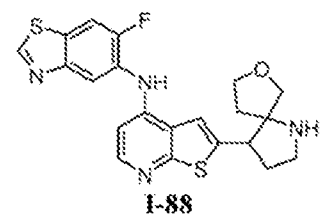
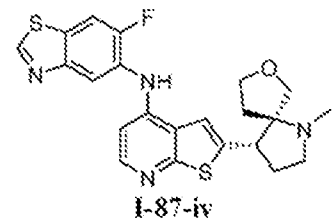
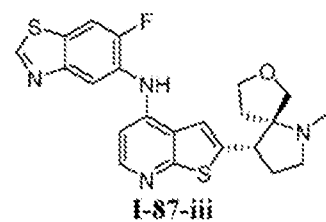
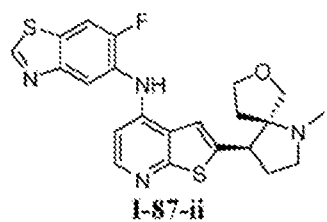
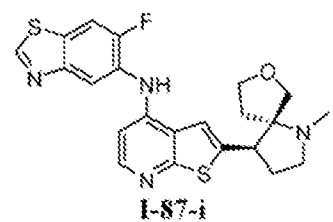
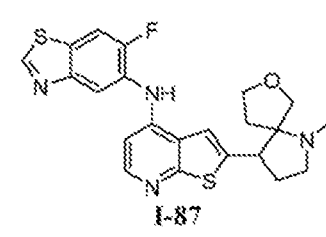
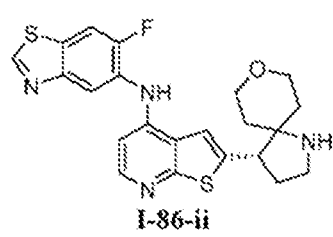
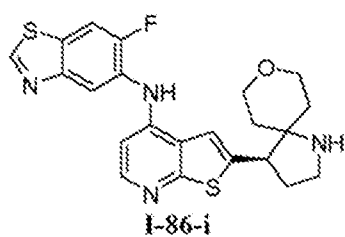
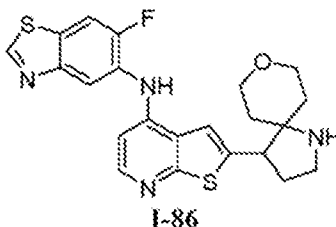
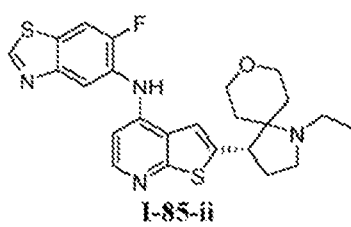
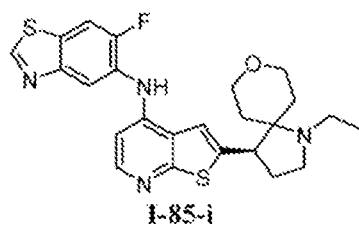
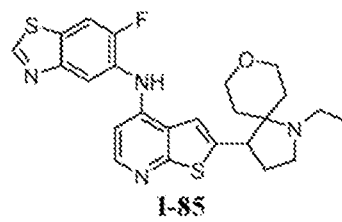
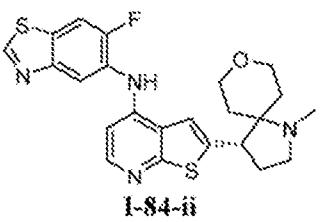
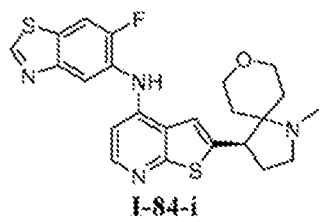
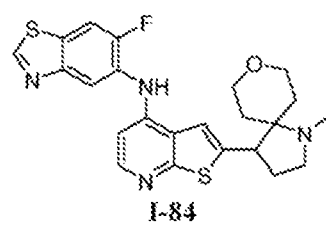
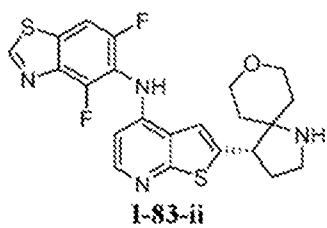
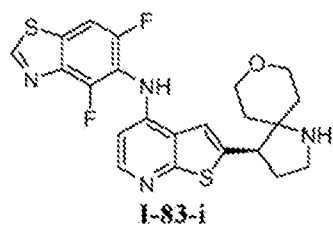


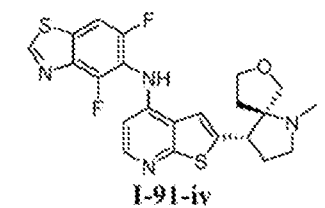
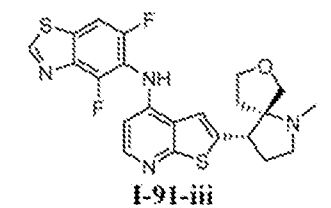
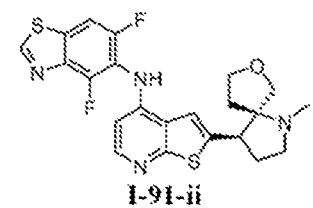
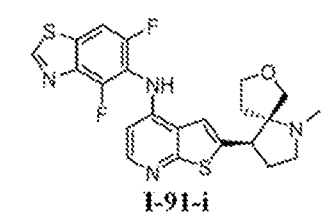
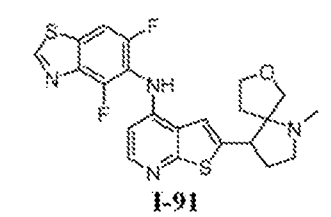
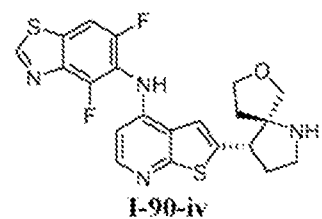
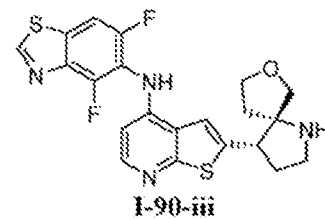
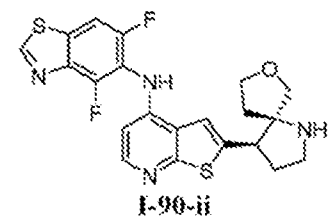
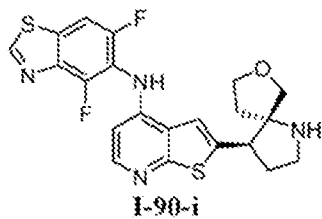
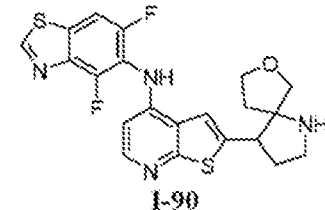
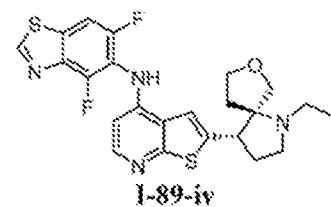
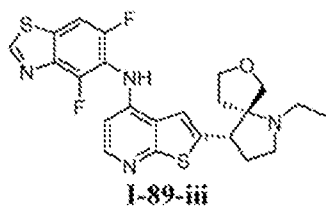
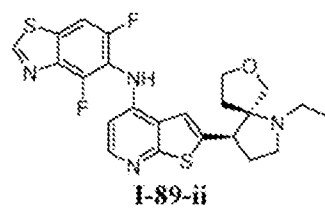
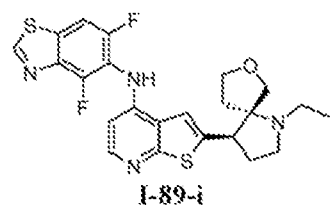
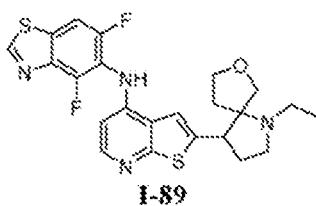
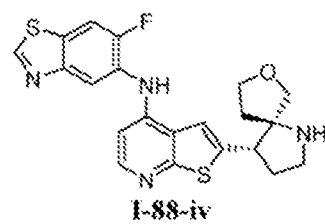
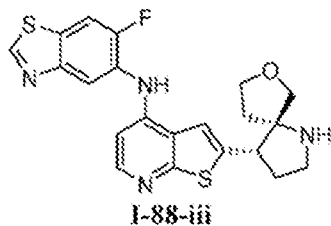
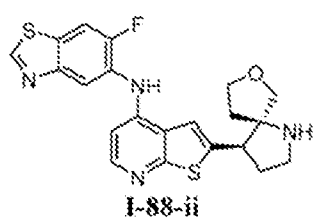


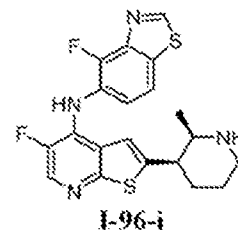
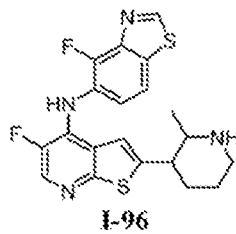
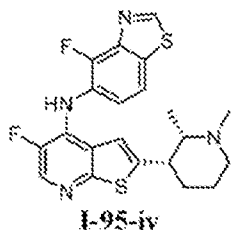
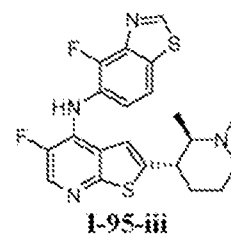
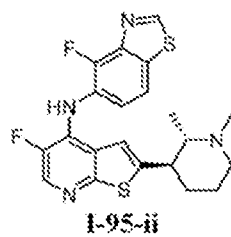
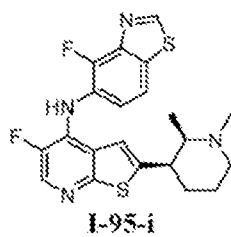
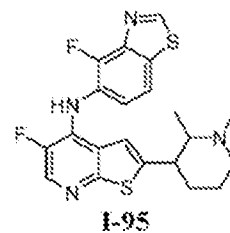
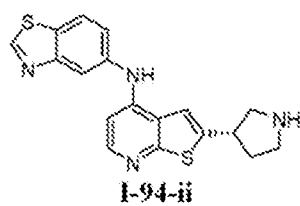
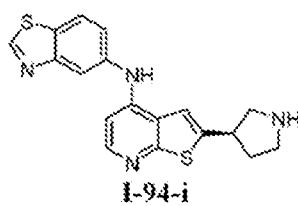
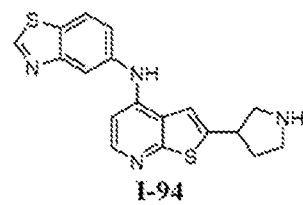
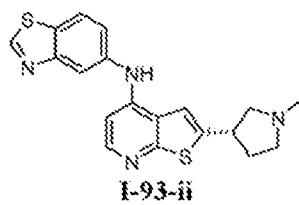
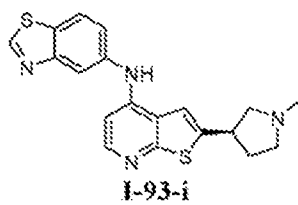
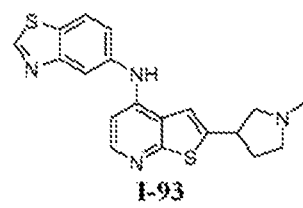
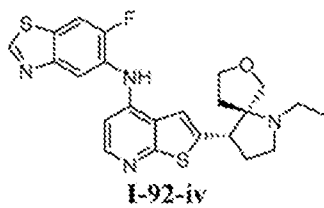
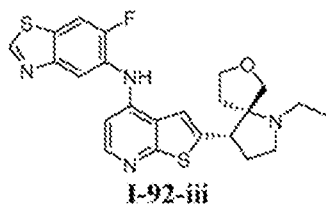
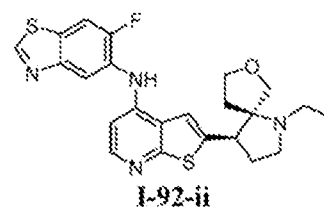
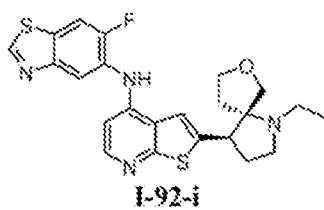
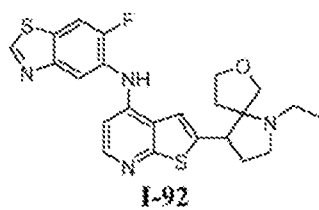


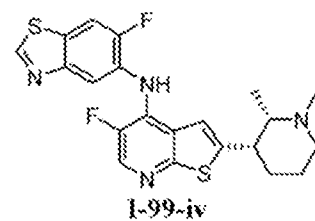
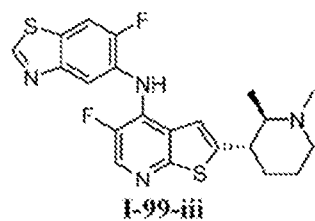
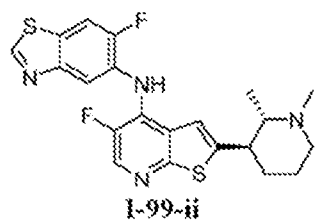
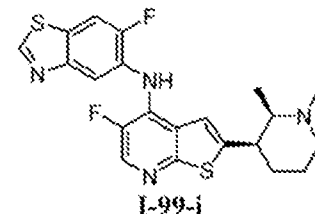
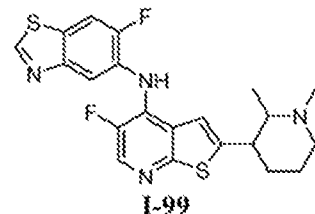
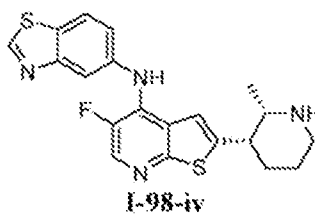
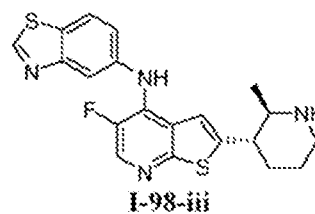
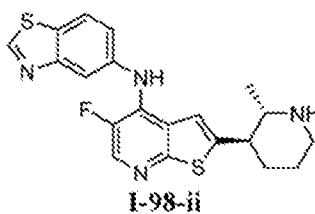
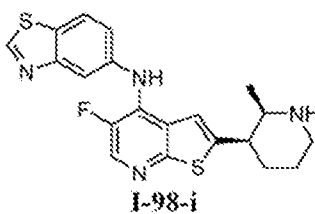
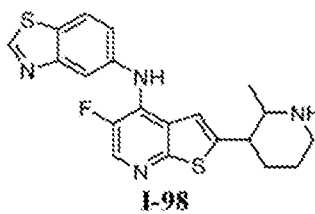
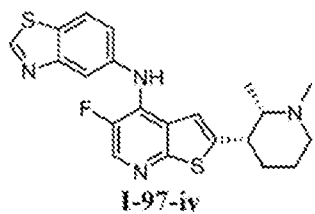
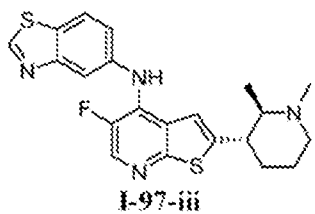
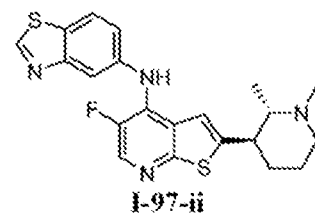
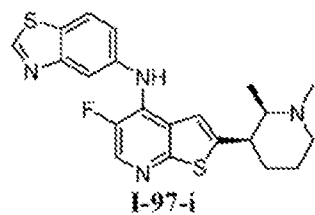
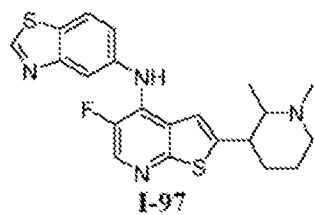
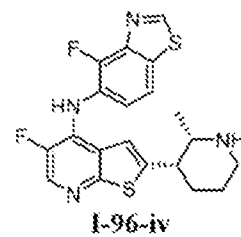
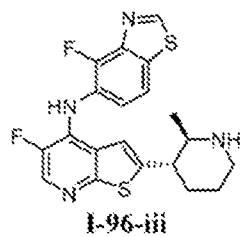
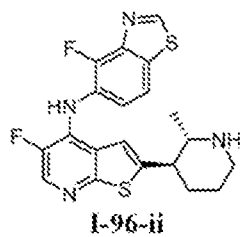


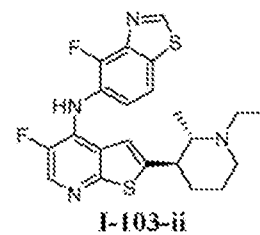
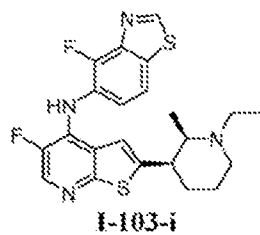
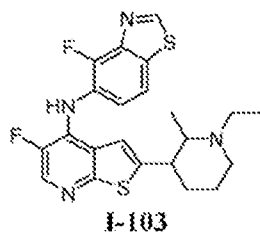
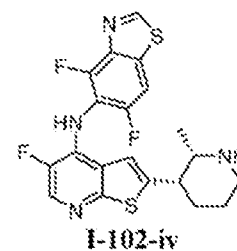
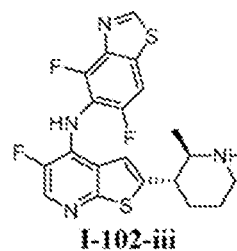
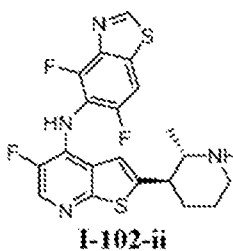
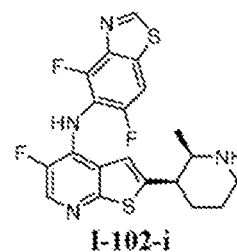
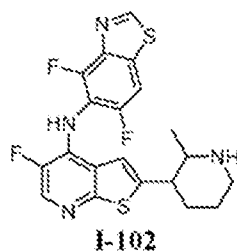
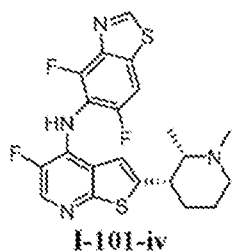
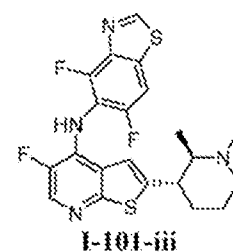
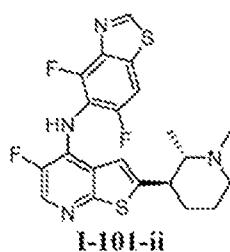
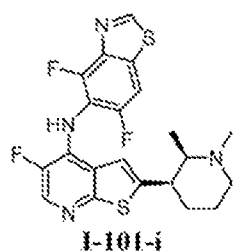
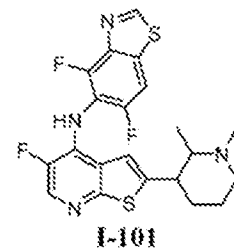
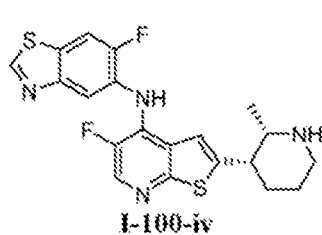
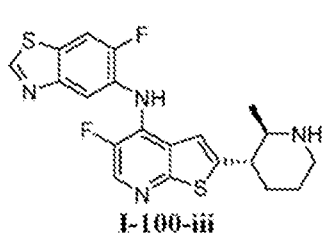
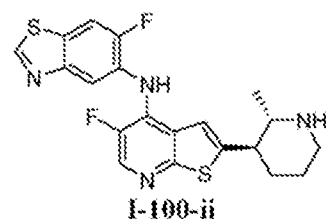
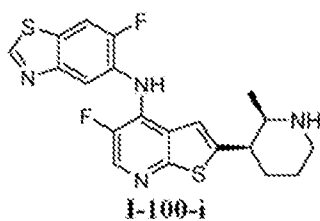
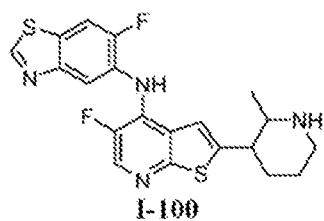


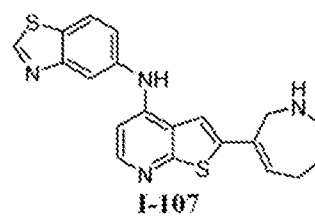
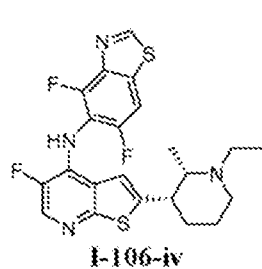
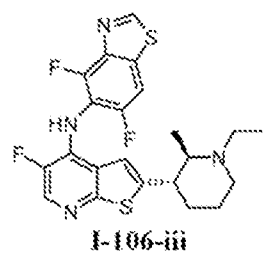
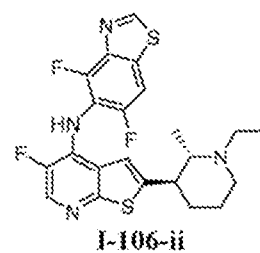
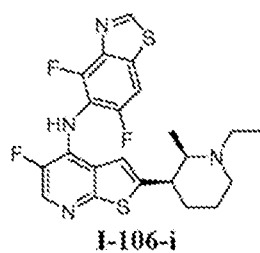
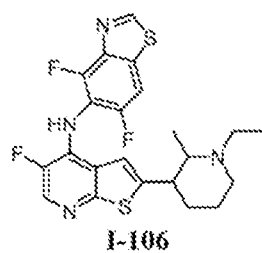
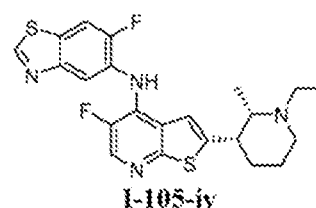
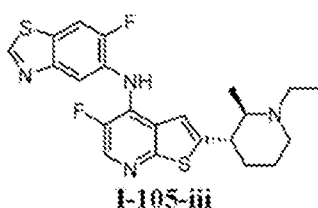
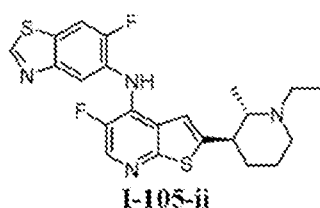
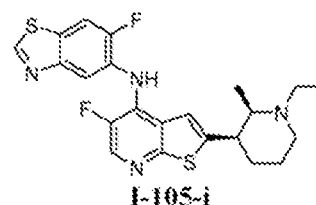
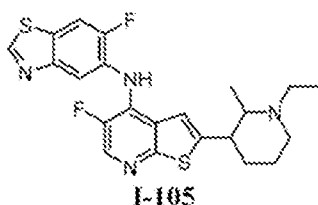
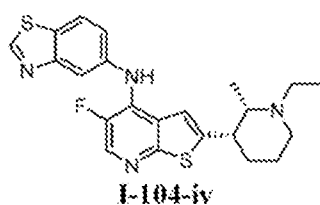
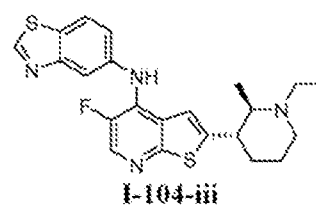
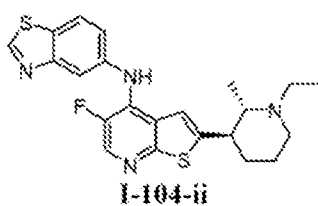
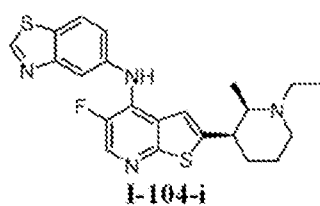
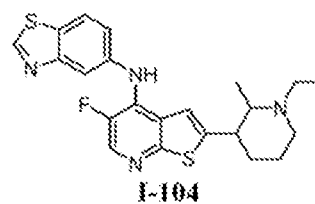
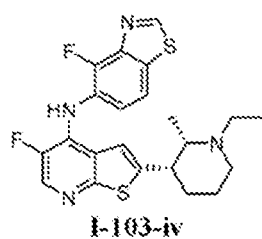
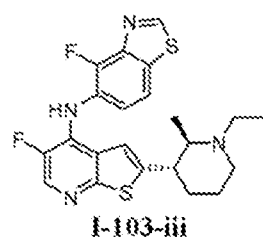


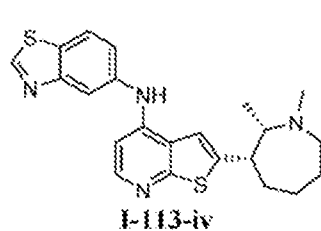
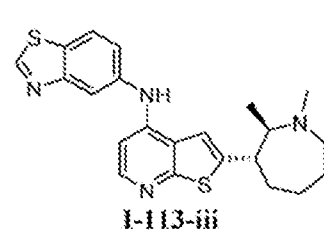
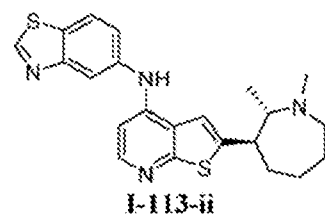
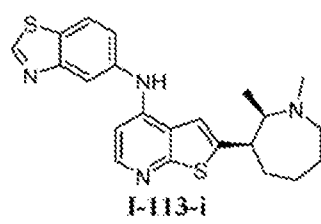
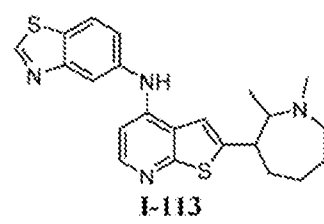
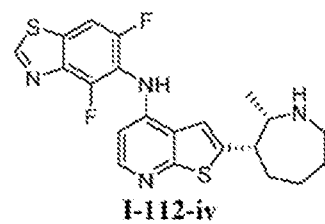
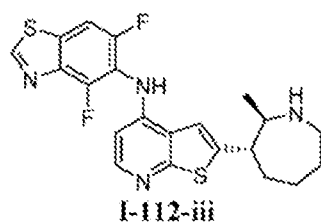
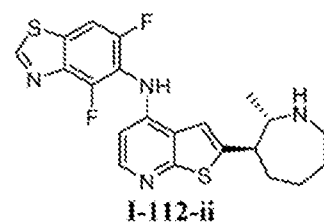
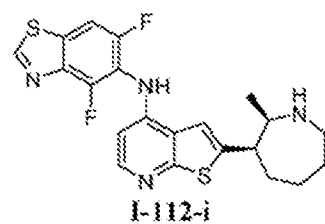
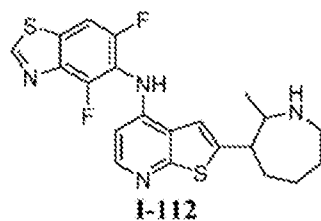
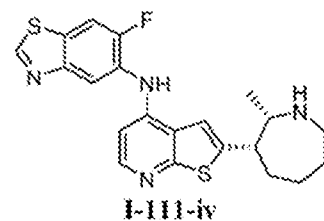
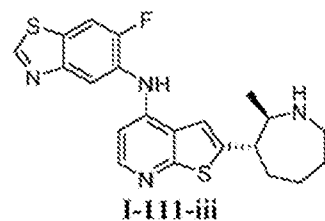
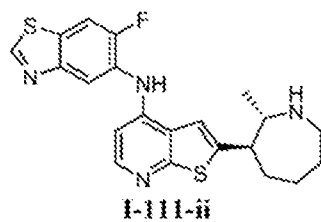
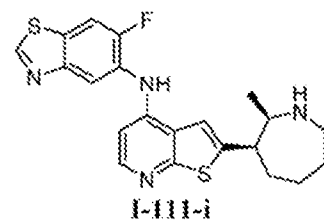
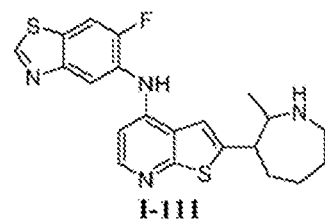
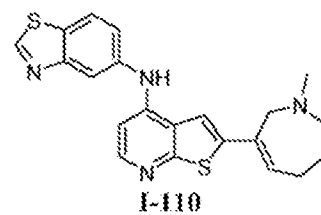
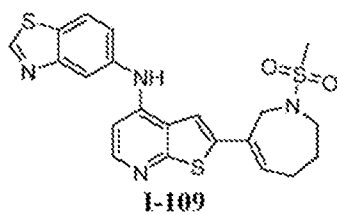
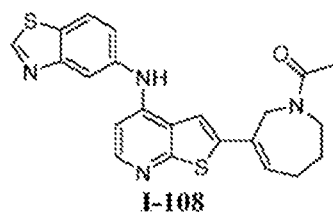


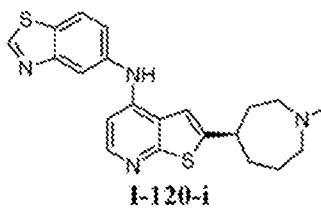
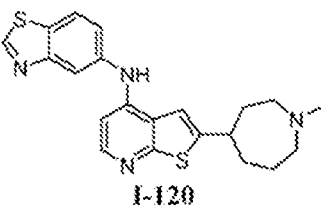
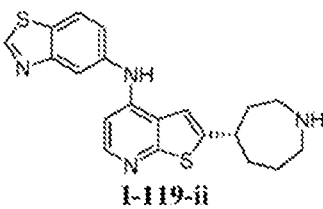
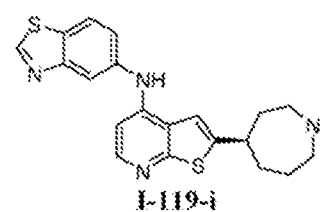
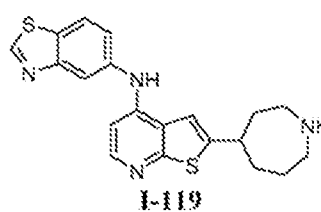
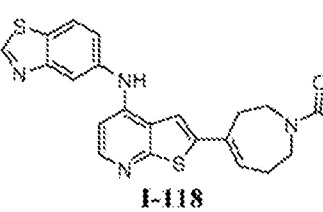
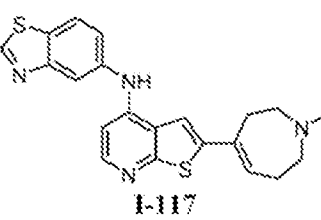
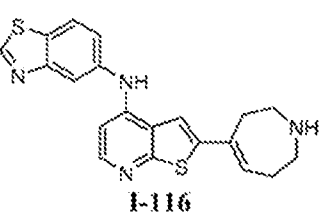
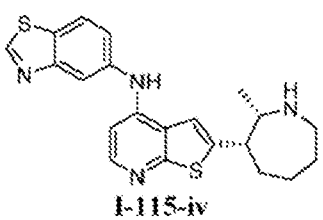
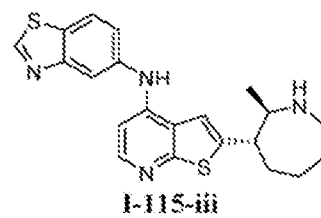
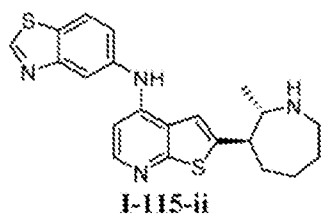
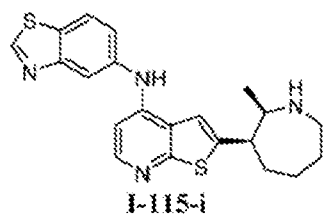
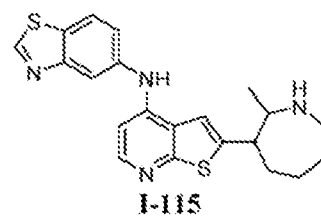
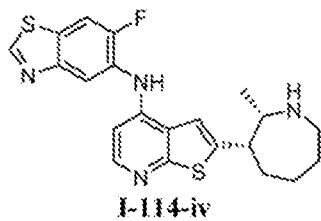
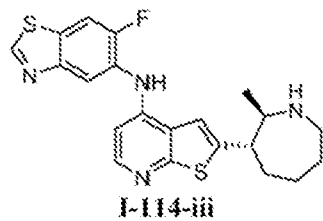
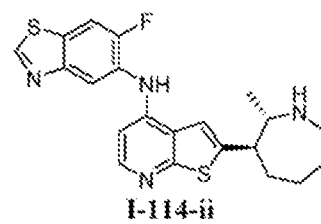
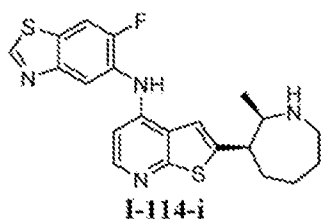
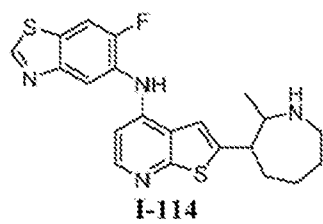


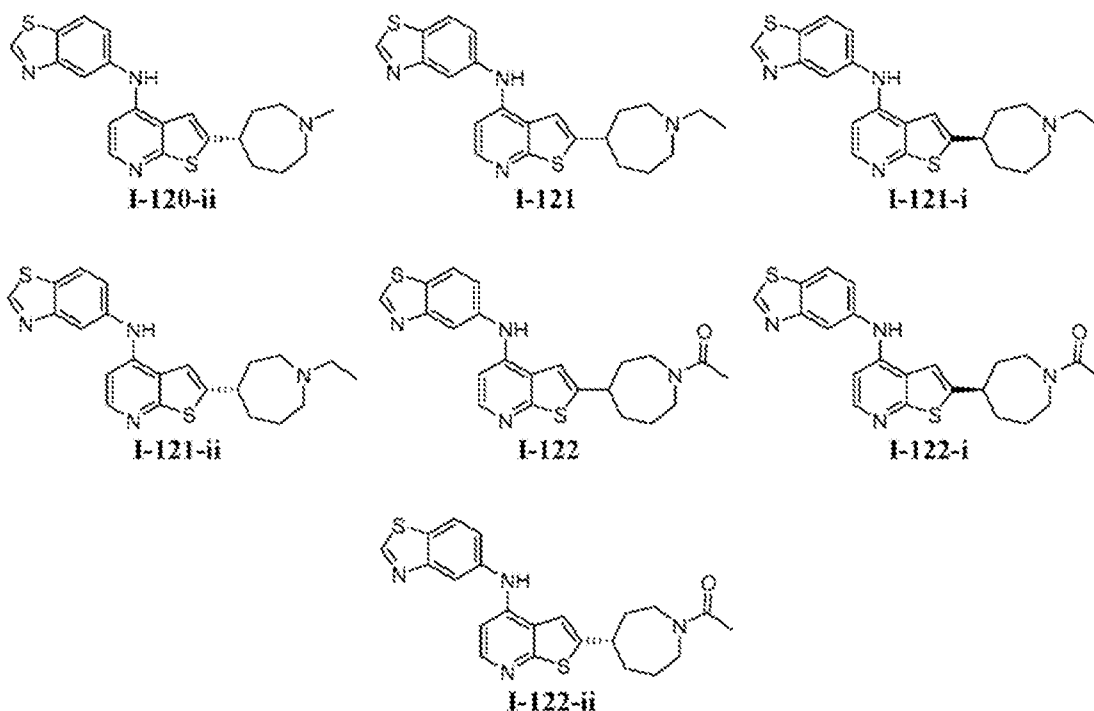












o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

[0142] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I o Fórmula I' es:

N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-1**)
 (R)-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-1-i**)
 (S)-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-1-ii**)
 N-(2-(1,2-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-2**)
 (R)-N-(2-(1,2)-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-2-i**)
 (S)-N-(2-(1,2)-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-2-ii**)
 N-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-3**)
 N-(2-((2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-3-i**)
 N-(2-((2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-3-ii**)
 N-(2-((2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-3-iii**)
 N-(2-((2S,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-3-iv**)
 N-(2-(1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-4**)
 N-(2-((2R,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-4-i**)
 N-(2-((2S,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-4-ii**)
 N-(2-((2R,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-4-iii**)
 N-(2-((2S,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-4-iv**)
 N-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-5**)
 (R)-N-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-5-i**)
 (S)-N-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-5-ii**)
 N-(2-(1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-6**)
 N-(2-((2R,3R)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-6-i**)
 N-(2-((2S,3R)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-6-ii**)
 N-(2-((2R,3S)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-6-iii**)
 N-(2-((2S,3S)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-6-iv**)
 N-(2-(1-isopropil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-7**)
 (R)-N-(2-(1-isopropil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-7-i**)
 (S)-N-(2-(1-isopropil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-7-ii**)
 N-(2-(1-isopropil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-8**)
 N-(2-((2R,3R)-1-isopropil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-8-i**)
 N-(2-((2S,3R)-1-isopropil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-8-ii**)
 N-(2-((2R,3S)-1-isopropil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-8-iii**)
 N-(2-((2S,3S)-1-isopropil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-8-iv**)
 1-(5-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (**I-9**)
 (R)-1-(5-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (**I-9-i**)

[illegible]

[illegible]

- N-(2-((4R,5S)-1-metil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-43-i**)
 N-(2-((4R,5R)-1-metil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-43-ii**)
 N-(2-((4S,5S)-1-metil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-43-iii**)
 N-(2-((4S,5R)-1-metil-7-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-43-iv**)
 5 N-(2-(1-etil-7-oxa-1-azaespiro[4.4]non-3-en-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-44**)
 (S)-N-(2-(1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-44-i**)
 (R)-N-(2-(1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-44-ii**)
 N-(2-(1-etil-7-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-45**)
 N-(2-((4R,5S)-1-etil-7-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-45-i**)
 10 N-(2-((4R,5R)-1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-45-ii**)
 N-(2-((4S,5S)-1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-45-iii**)
 N-(2-((4 S, SR)-1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-45-iv**)
 N-(2-(8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-46**)
 N-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaespiro[4.5]dec-3-en-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-47**)
 15 N-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-48**)
 (R)-N-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-48-i**)
 (S)-N-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-4-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-48-ii**)
 6-fluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-49**)
 (R)-6-fluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-49-i**)
 20 (S)-6-fluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-49-ii**)
 6-fluoro-N-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-50**)
 6-fluoro-N-(2-(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-50-i**)
 6-fluoro-N-(2-(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-50-ii**)
 6-fluoro-N-(2-(2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-50-iii**)
 25 6-fluoro-N-(2-(2S,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-50-iv**)
 N-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-51**)
 (R)-N-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-51-i**)
 (S)-N-(2-(1-etil-2)-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-51-ii**)
 30 N-(2-(1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-52**)
 N-(2-(2R,3R)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-52-i**)
 N-(2-(2S,3R)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-52-ii**)
 N-(2-(2R,3S)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-52-iii**)
 N-(2-(2S,3S)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-52-iv**)
 35 5-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tenio[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de
 terc-butilo (**I-53**)
 (R)-5-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tenio[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de
 terc-butilo (**I-53-i**)
 (S)-5-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tenio[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de
 40 terc-butilo (**I-53-ii**)
 4-fluoro-N-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-54**)
 4-fluoro-N-(2-(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-54-i**)
 4-fluoro-N-(2-(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-54-ii**)
 4-fluoro-N-(2-(2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-54-iii**)
 45 4-fluoro-N-(2-(2S,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-54-iv**)
 N-(2-(1,2-dimetilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-55**)
 N-(2-(2R,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-55-i**)
 N-(2-(2S,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-55-ii**)
 N-(2-(2R,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-55-iii**)
 50 N-(2-(2S,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-55-iv**)
 N-(2-(1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-56**)
 N-(2-(2R,3R)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-56-i**)
 N-(2-(2S,3R)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-56-ii**)
 N-(2-(2R,3S)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-56-iii**)
 55 N-(2-(2S,3S)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-56-iv**)
 4,6-difluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-57**)
 (R)-4,6-difluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-57-i**)
 (S)-4,6-difluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-57-ii**)
 4,6-difluoro-N-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-58**)
 60 4,6-difluoro-N-(2-(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-58-i**)
 4,6-difluoro-N-(2-(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-58-ii**)
 4,6-difluoro-N-(2-(2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-58-iii**)
 4,6-difluoro-N-(2-(2S,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-58-iv**)
 N-(2-(1,2-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-59**)
 65 (R)-N-(2-(1,2-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-59-i**)
 (S)-N-(2-(1,2-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tenio[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-59-ii**)

[illegible]

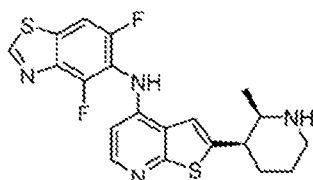
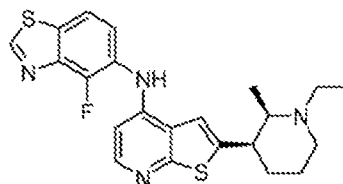
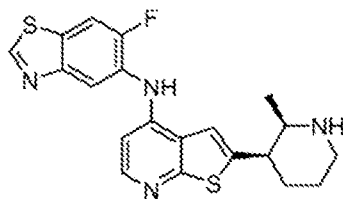
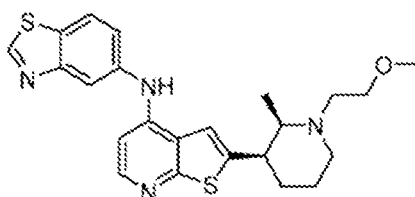
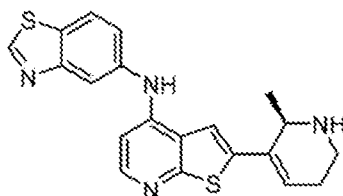
[illegible]

N-(2-((4R,5R)-1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-89-ii**)
N-(2-((4S,5S)-1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-89-iii**)
5 N-(2-((4S,5R)-1-etil-7-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-89-iv**)
N-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-90**)
N-(2-((4R,5S)-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-90-i**)
10 N-(2-((4R,5R)-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-90-ii**)
N-(2-((4S,5S))-7-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-90-iii**)
N-(2-((4S,5R)-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-90-iv**)
15 4,6-difluoro-N-(2-(1-metil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-91**)
4,6-difluoro-N-(2-((4R,5S)-1-metil-7-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-91-i**)
4,6-difluoro-N-(2-((4R,5R)-1-metil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-91-ii**)
4,6-difluoro-N-(2-((4S,5S)-1-metil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-91-iii**)
20 4,6-difluoro-N-(2-((4S,5R)-1-metil-7-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-91-iv**)
N-(2-(1-etil-7-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-92**)
N-(2-((4R,5S)-1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-92-i**)
25 N-(2-((4R,5R)-1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-92-ii**)
N-(2-((4S,5S)-1-etil-7-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-92-iii**)
30 N-(2-((4S,5R)-1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-92-iv**)
N-(2-(1-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-93**)
(R)-N-(2-(1-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-93-i**)
(S)-N-(2-(1-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-93-ii**)
35 N-(2-(pirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-94**)
(R)-N-(2-(pirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-94-i**)
(S)-N-(2-(pirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-94-ii**)
N-(2-(1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-95**)
N-(2-((2R,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-95-i**)
40 N-(2-((2S,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-95-ii**)
N-(2-((2R,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-95-iii**)
N-(2-((2S,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-95-iv**)
4-fluoro-N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-96**)
4-fluoro-N-(5-fluoro-2-((2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-96-i**)
45 4-fluoro-N-(5-fluoro-2-((2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-96-ii**)
4-fluoro-N-(5-fluoro-2-((2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-96-iii**)
4-fluoro-N-(5-fluoro-2-((2S,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-96-iv**)
N-(2-(1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-97**)
N-(2-((2R,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-97-i**)
50 N-(2-((2S,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-97-ii**)
N-(2-((2R,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-97-iii**)
N-(2-((2S,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-97-iv**)
N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-98**)
N-(5-fluoro-2-((2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-98-i**)
55 N-(5-fluoro-2-((2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-98-ii**)
N-(5-fluoro-2-((2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-98-iii**)
N-(5-fluoro-2-((2S,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-98-iv**)
N-(2-(1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-99**)
N-(2-((2R,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-99-i**)
60 N-(2-((2S,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-99-ii**)
N-(2-((2R,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-99-iii**)
N-(2-((2S,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**I-99-iv**)
6-fluoro-N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-100**)
6-fluoro-N-(5-fluoro-2-((2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-100-i**)
65 6-fluoro-N-(5-fluoro-2-((2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-100-ii**)
6-fluoro-N-(5-fluoro-2-((2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-100-iii**)

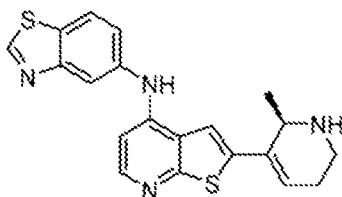
[illegible]

N-(2-((2R,3S)-2-metilazepan-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-115-iii**)
 N-(2-((2S,3S)-2-metilazepan-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-115-iv**)
 N-(2-(2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-116**)
 N-(2-(1-metil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-117**)
 1-(4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-1-il)etan-1-ona (**I-118**)
 N-(2-(azepan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-119**)
 (R)-N-(2-(azepan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-119-i**)
 (S)-N-(2-(azepan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-119-ii**)
 N-(2-(1-metilazepan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-120**)
 (R)-N-(2-(1-metilazepan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-120-i**)
 (S)-N-(2-(1-metilazepan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-120-ii**)
 N-(2-(1-etilazepan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-121**)
 (R)-N-(2-(1-etilazepan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-121-i**)
 (S)-N-(2-(1-etilazepan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**I-121-ii**)
 1-(4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)azepan-1-il)etan-1-ona (**I-122**)
 (R)-1-(4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)azepan-1-il)etan-1-ona (**I-122-i**)
 (S)-1-(4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)azepan-1-il)etan-1-ona (**I-122-iii**)

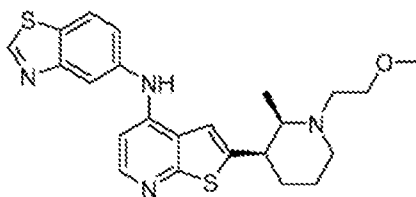
[0143] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es:



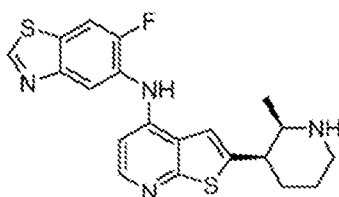
[0144] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es:



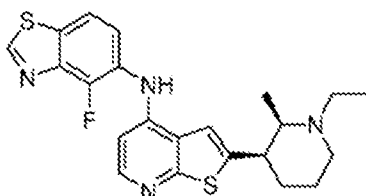
[0145] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es:



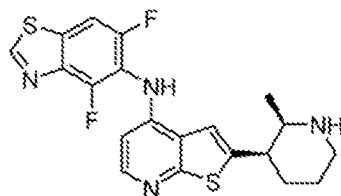
[0146] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es:



[0147] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es:



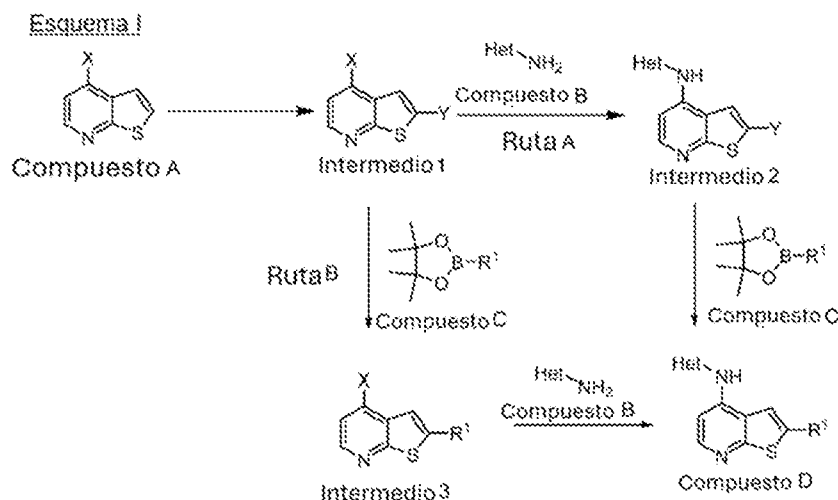
[0148] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

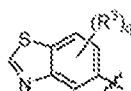
Procesos sintéticos

[0149] En algunas formas de realización, los compuestos de fórmula I y fórmula I' se preparan según el Esquema I:

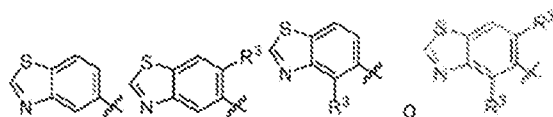


en el que X e Y son grupos salientes (p. ej., halógeno, incluidos bromo, cloro y yodo), y pueden ser iguales o diferentes, y "Het" es un heteroarilo de 9 miembros sustituido con $(R^3)_q$, en el que R^1 , R^3 y q son como se definieron anteriormente y se describen en el presente documento.

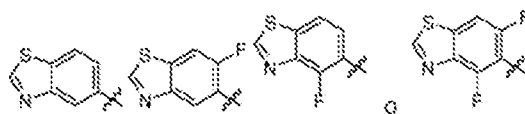
[0150] Por consiguiente, en algunas formas de realización, X e Y son cada uno de ellos halógeno. En algunas formas de realización, X se selecciona entre bromo, cloro y yodo. En algunas formas de realización, X es bromo. En algunas formas de realización, X es cloro. En algunas formas de realización, X es yodo. En algunas formas de realización, Y se selecciona entre bromo, cloro y yodo. En algunas formas de realización, Y es bromo. En algunas formas de realización, Y es cloro. En algunas formas de realización, Y es yodo. En algunas formas de realización, X es cloro e Y es yodo. En algunas formas de realización, "Het" es benzotiazolilo sustituido con 0-4 grupos R^3 . En algunas formas de realización, "Het" es benzotiazolilo sustituido con 1 grupo R^3 . En algunas formas de realización, "Het" es benzotiazolilo sustituido con 2 grupos R^3 . En algunas formas de realización, "Het" es benzotiazolilo sustituido con 3 grupos R^3 . En algunas formas de realización, "Het" es benzotiazolil sustituido con 4 grupos R^3 . En algunas formas de realización, R^3 es halógeno. En algunas formas de realización, cada R^3 se selecciona independientemente entre bromo, cloro o fluoro. En algunas formas de realización, R^3 es bromo. En algunas formas de realización, R^3 es cloro. En algunas formas de realización, R^3 es fluoro. En algunas formas de realización, "Het" es:



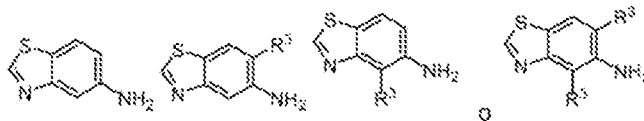
[0151] En algunas formas de realización, "Het" es:



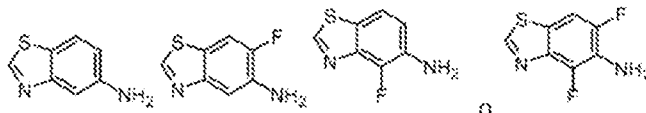
[0152] En algunas formas de realización, "Het" es:



[0153] En algunas formas de realización, el Compuesto D se prepara poniendo en contacto el Intermedio 3 con el Compuesto B en presencia de un primer catalizador de paladio y una primera base. En algunas formas de realización, el primer catalizador de paladio es $Pd(OAc)_2$. En algunas formas de realización, la primera base es Cs_2CO_3 . En algunas formas de realización, el Compuesto B se selecciona de:



en el que R^3 es halógeno. En algunas formas de realización, cada R^3 se selecciona independientemente entre bromo, cloro o fluro. En algunas formas de realización, R^3 es bromo. En algunas formas de realización, R^3 es cloro. En algunas formas de realización, R^3 es fluro. En algunas formas de realización, el Compuesto B es:

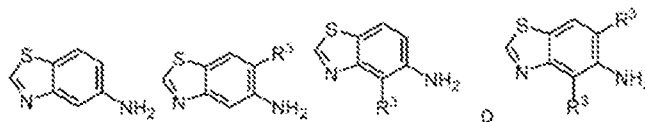


[0154] En algunas formas de realización, el Intermedio 3 se prepara poniendo en contacto el Intermedio 1 con el Compuesto C en presencia de un segundo catalizador de paladio y una segunda base, en donde R^1 es como se define anteriormente y se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, el segundo catalizador de paladio es $Pd(dppf)Cl_2$. En algunas formas de realización, la segunda base es $t-BuONa$

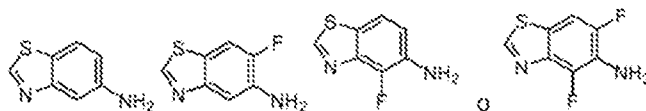
[0155] En algunas formas de realización, el Intermedio 1 se prepara haciendo reaccionar el Compuesto A con X_2 en presencia de una tercera base. En algunas formas de realización, la tercera base es diisopropilamida de litio. En algunas formas de realización, X_2 es I_2

[0156] En algunas formas de realización, el Compuesto D se prepara poniendo en contacto el Intermedio 2 con el Compuesto C en presencia de un cuarto catalizador de paladio y una cuarta base, en la que R^1 es como se define anteriormente y se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, el cuarto catalizador de paladio es $Pd_2(dba)_3$. En algunas formas de realización, la cuarta base es KOH .

[0157] En algunas formas de realización, el Intermedio 2 se prepara poniendo en contacto el Intermedio 1 con el Compuesto B en presencia de un ácido. En algunas formas de realización, el ácido es $p-TsOH$. En algunas formas de realización, el Compuesto B se selecciona de:



donde R^3 es halógeno. En algunas formas de realización, cada R^3 se selecciona independientemente entre bromo, cloro o fluro. En algunas formas de realización, R^3 es bromo. En algunas formas de realización, R^3 es cloro. En algunas formas de realización, R^3 es fluro. En algunas formas de realización, el Compuesto B es:



Composiciones

[0158] En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se pueden proporcionar en una composición (p. ej., en combinación) con uno o más componentes diferentes.

[0159] En algunas formas de realización, la presente solicitud proporciona composiciones que comprenden y/o liberan compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, compuestos de fórmula I, I', II, II', III, III', IV y/o IV'), o una metabolito activo del mismo, por ejemplo, cuando se pone en contacto con o se administra de otro modo a un sistema o entorno, por ejemplo, cuyo sistema o entorno puede incluir actividad RIPK2; en algunas formas de realización, la administración de dicha composición al sistema o entorno logra la inhibición de la actividad de RIPK2 como se describe en el presente documento.

[0160] En algunas formas de realización, una composición proporcionada como se describe en el presente documento puede ser una composición farmacéutica porque comprende un agente activo (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I', II, II', III, III', IV y/o IV') y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en algunas de dichas formas de realización, una composición farmacéutica proporcionada comprende y/o administra un compuesto descrito en el presente

documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I', II, II', III, III', IV y/o IV'), o un metabolito activo del mismo a un sistema o entorno relevante (por ejemplo, a un sujeto que lo necesita) como se describe en el presente documento

[0161] En algunas formas de realización, uno o más compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I', II, II', III, III', IV y/o IV') se proporcionan y/o utilizan de una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

[0162] Entre otras cosas, la presente solicitud proporciona composiciones que comprenden un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I', II, II', III, III', IV y/o IV'), o una sal farmacéuticamente aceptable, o derivado del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones proporcionadas es tal que es eficaz para inhibir de forma mensurable RIPK2 en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas formas de realización, un compuesto o composición proporcionado se formula para administración a un paciente que necesita dicha composición. Los compuestos y composiciones, según los métodos de la presente solicitud, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de cualquier enfermedad o trastorno descrito en el presente documento. Los compuestos proporcionados se formulan preferiblemente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma unitaria de dosificación", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones proporcionados será decidido por el médico tratante dentro del alcance de su sano juicio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular variará de un sujeto a otro, dependiendo de una variedad de factores, incluido el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada y su vía de administración; la especie, edad, peso corporal, sexo y dieta del paciente; el estado general del sujeto; el momento de la administración; la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; medicamentos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y similares

[0163] Las composiciones proporcionadas se pueden administrar por vía oral, parenteral, por inhalación o aerosol nasal, por vía tópica (por ejemplo, en forma de polvos, ungüentos o gotas), por vía rectal, bucal, intravaginal, intraperitoneal, intracisternal o mediante un depósito implantado, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. condición que se está tratando. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. En determinadas formas de realización, los compuestos proporcionados se administran por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

[0164] El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Las formas inyectables estériles de las composiciones proporcionadas pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

[0165] Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. También se pueden usar para los fines de formulación otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

[0166] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

[0167] Para prolongar el efecto de un compuesto proporcionado, a menudo es deseable retardar la absorción del compuesto mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices de microencápsulas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad

de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

5 **[0168]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, entre otras, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes y otros coadyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

15 **[0169]** Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte y farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes como, por ejemplo, glicerina, d) agentes desintegrantes como, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, y/o i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tampón. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente.

30 **[0170]** También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos (es decir, agentes tampón) y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el ingrediente(s) activo únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

40 **[0171]** Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, entre otras, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, bencilo, alcohol, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

50 **[0172]** Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal o vaginal. Estos se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente solicitud con excipientes o vehículos no irritantes adecuados que sean sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal (por ejemplo, rectal o vaginal) y por lo tanto se derretirán en el recto o la cavidad vaginal para liberar el compuesto activo. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera para supositorios (por ejemplo, cera de abejas) y polietilenglicoles.

55 **[0173]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluidas enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede realizar en una formulación de supositorio rectal (ver arriba) o en una formulación de enema adecuada.

60 **[0174]** Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto proporcionado incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según sea necesario. También se contemplan dentro del alcance de esta solicitud formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos. Además, la presente solicitud contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden

utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana controladora de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.

5 **[0175]** Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables siempre que se puedan formular en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de compuestos de esta solicitud incluyen, entre otros, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada
10 que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, entre otros, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

15 **[0176]** Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril con pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina isotónica estéril con pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

20 **[0177]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta solicitud también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

25 **[0178]** Lo más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta solicitud se formulan para administración oral.

30 *Aplicaciones y usos*

[0179] La presente solicitud proporciona una variedad de usos y aplicaciones para compuestos y/o composiciones como se describen en el presente documento, por ejemplo, a la luz de sus actividades y/o características como se describen en el presente documento. En algunas formas de realización, dichos usos pueden incluir usos terapéuticos y/o de diagnóstico. Alternativamente, en algunas formas de realización dichos usos pueden incluir investigación, producción y/u otros usos tecnológicos.

40 **[0180]** En un aspecto, la presente solicitud proporciona métodos que comprenden administrar uno o más compuestos de la presente solicitud (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I', II, II', III, III', IV y/o IV') a un sujeto, por ejemplo, para tratar, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar un trastorno asociado con NOD1, NOD2 y/o RIPK2 (por ejemplo, un trastorno inflamatorio o autoinflamatorio). Por consiguiente, en algunas formas de realización, los compuestos de la presente solicitud (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I', II, II', III, III', IV y/o IV') son inhibidores de RIPK2.

45 **[0181]** En algunas formas de realización, la presente solicitud se refiere a un método para inhibir RIPK2 en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto proporcionado, o una composición que comprende dicho compuesto.

[0182] La inhibición de enzimas en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por un experto en la técnica. Ejemplos de tales propósitos incluyen, entre otros, ensayos biológicos, estudios de expresión genética e identificación de objetivos biológicos.

50 **[0183]** En algunas formas de realización, la presente solicitud se refiere a un método para tratar un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con NOD1, NOD2 y/o RIPK2 en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto o composición descrita en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I', II, II', III, III', IV y/o IV')

55 **[0184]** En algunas formas de realización, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en el presente documento son útiles, por ejemplo, como método para tratar un trastorno mediado por RIPK2 que comprende administrar a un sujeto un compuesto o composición descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, el trastorno es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con NOD1, NOD2 y/o RIPK2. En algunas formas de realización, el trastorno es un trastorno inflamatorio. En algunas formas de realización, el trastorno inflamatorio se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis inflamatoria, enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener. En algunas formas de realización, el trastorno inflamatorio es enfermedad inflamatoria intestinal. En algunas formas de realización, el trastorno inflamatorio es sarcoidosis. En algunas formas de realización, el trastorno inflamatorio es artritis inflamatoria. En algunas formas de realización, el trastorno inflamatorio es la enfermedad de Crohn. En algunas formas de realización, el trastorno inflamatorio es peritonitis. En algunas formas de realización, el trastorno inflamatorio es esclerosis múltiple. En algunas formas de
65

realización, el trastorno inflamatorio es artritis reumatoide. En algunas formas de realización, el trastorno inflamatorio es la granulomatosis de Wegener.

[0185] En algunas formas de realización, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en el presente documento son útiles en medicina.

[0186] En algunas formas de realización, la presente solicitud se refiere al uso de un compuesto y/o composición descritos en el presente documento para inhibir RIPK2 en un paciente.

[0187] En algunas formas de realización, la presente solicitud se refiere al uso de un compuesto y/o composición descritos en el presente documento para tratar un trastorno mediado por RIPK2. En algunas formas de realización, el trastorno mediado por RIPK2 es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con los receptores NOD1 y/o NOD2. En algunas formas de realización, el trastorno inflamatorio se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis inflamatoria, enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.

[0188] En algunas formas de realización, la presente solicitud se refiere al uso de un compuesto y/o composición descritos en el presente documento para su uso en la fabricación de un medicamento para inhibir RIPK2.

[0189] En algunas formas de realización, la presente solicitud se refiere al uso de un compuesto y/o composición descritos en el presente documento para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por RIPK2. En algunas formas de realización, el trastorno mediado por RIPK2 es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con los receptores NOD1 y/o NOD2. En algunas formas de realización, el trastorno inflamatorio se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis inflamatoria, enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.

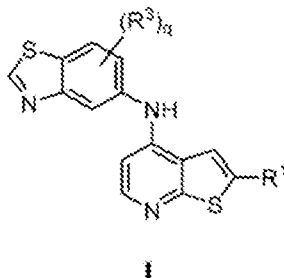
[0190] En algunas formas de realización, la presente solicitud se refiere a un compuesto o composición descrito en el presente documento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por RIPK2. En algunas formas de realización, el trastorno mediado por RIPK2 es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con los receptores NOD1 y/o NOD2. En algunas formas de realización, el trastorno inflamatorio se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis inflamatoria, enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.

[0191] En algunas formas de realización, la presente solicitud se refiere a un compuesto o composición descrito en el presente documento para su uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con los receptores NOD1 y/o NOD2. En algunas formas de realización, el trastorno inflamatorio se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis inflamatoria, enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.

FORMAS DE REALIZACIÓN EJEMPLARES

[0192] Las formas de realización presentadas a continuación son ejemplos de compuestos, composiciones, métodos y usos descritos en la presente solicitud.

[0193] Forma de realización 1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 7 a 11 miembros que tiene

de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que R^1 está sustituido con $(R^2)_p$;

cada R^2 es independientemente halógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, un anillo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o

dos grupos R en un átomo de nitrógeno, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^3 es independientemente halógeno, CN , $-N(R)_2$, $-OR$ o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

p es 0-4; y

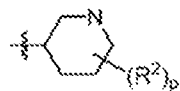
q es 0-4

[0194] Forma de realización 2. El compuesto de la forma de realización 1, en el que R^1 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que R^1 está sustituido con $(R^2)_p$.

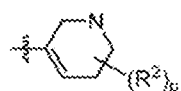
[0195] Forma de realización 3. El compuesto de las Formas de realización 1 o 2, en el que R^1 es



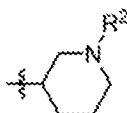
[0196] Forma de realización 4. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-3, en el que R^1 es



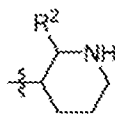
[0197] Forma de realización 5. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-3, en el que R^1 es



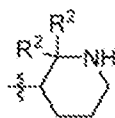
[0198] Forma de realización 6. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-4, en el que R^1 es



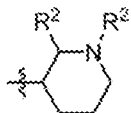
[0199] Forma de realización 7. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-4, en el que R^1 es



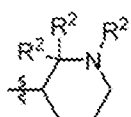
[0200] Forma de realización 8. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-4, en el que R^1 es



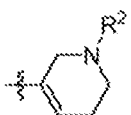
[0201] Forma de realización 9. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-4, en el que R¹ es



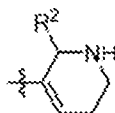
[0202] Forma de realización 10. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-4, en el que R¹ es



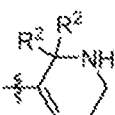
[0203] Forma de realización 11. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-3 o 5, en el que R¹ es



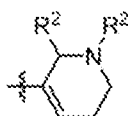
[0204] Forma de realización 12. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-3 o 5, en el que R¹ es



[0205] Forma de realización 13. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-3 o 5, en el que R¹ es



[0206] Forma de realización 14. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-3 o 5, en el que R¹ es



[0207] Forma de realización 15. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-3 o 5, en el que R¹ es



[0208] Forma de realización 16. El compuesto de las Formas de realización 1 o 2, en el que R¹ es



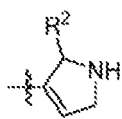
5

[0209] Forma de realización 17. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-2 o 16, en el que R¹ es



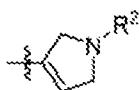
10

[0210] Forma de realización 18. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-2 o 16-17, en el que R¹ es



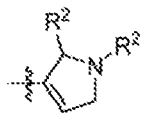
20

[0211] Forma de realización 19. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-2 o 16-17, en el que R¹ es



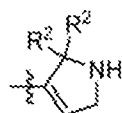
25

[0212] Forma de realización 20. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-2 o 16-17, en el que R¹ es



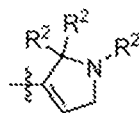
35

[0213] Forma de realización 21. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-2 o 16-17, en el que R¹ es



45

[0214] Forma de realización 22. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-2 o 16-17, en el que R¹ es



50

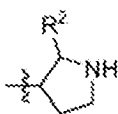
[0215] Forma de realización 23. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-2 o 16, en el que R¹ es



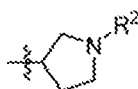
60

[0216] Forma de realización 24. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-2, 16 o 23, en el que R¹ es

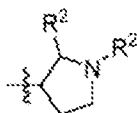
65



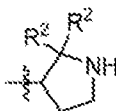
[0217] Forma de realización 25. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-2, 16 o 23, en el que R^1 es



[0218] Forma de realización 26. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-2, 16 o 23, en el que R^1 es



[0219] Forma de realización 27. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-2, 16 o 23, en el que R^1 es

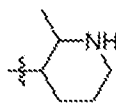


[0220] Forma de realización 28. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-2, 16 o 23, en el que R^1 es

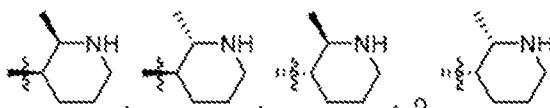


[0221] Forma de realización 29. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-28, en el que R^2 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[0222] Forma de realización 30. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-3, 7 o 29, en el que R¹ es

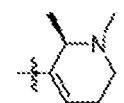
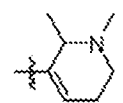
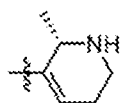
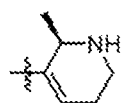
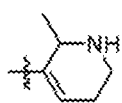


[0223] Forma de realización 31. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-3, 7, 29 o 30, en el que R¹ es

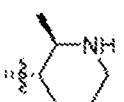
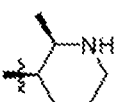
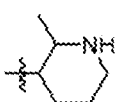
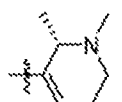


[0224] Forma de realización 32. El compuesto de la forma de realización 1, en el que R¹ se selecciona de

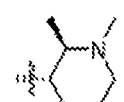
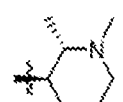
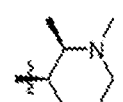
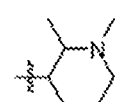
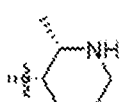
5



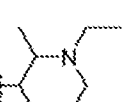
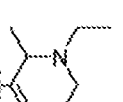
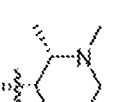
10



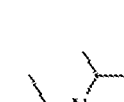
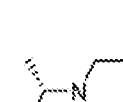
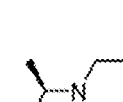
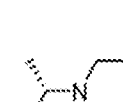
15



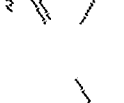
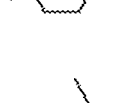
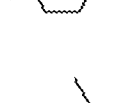
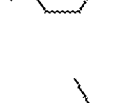
20



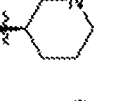
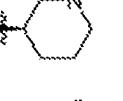
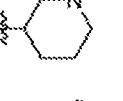
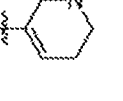
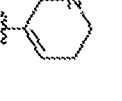
25



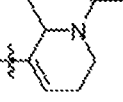
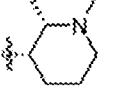
30



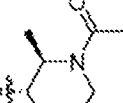
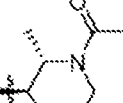
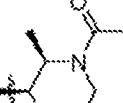
35



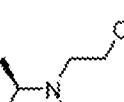
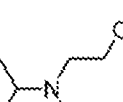
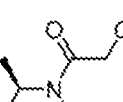
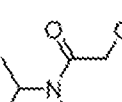
40



45



50



55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

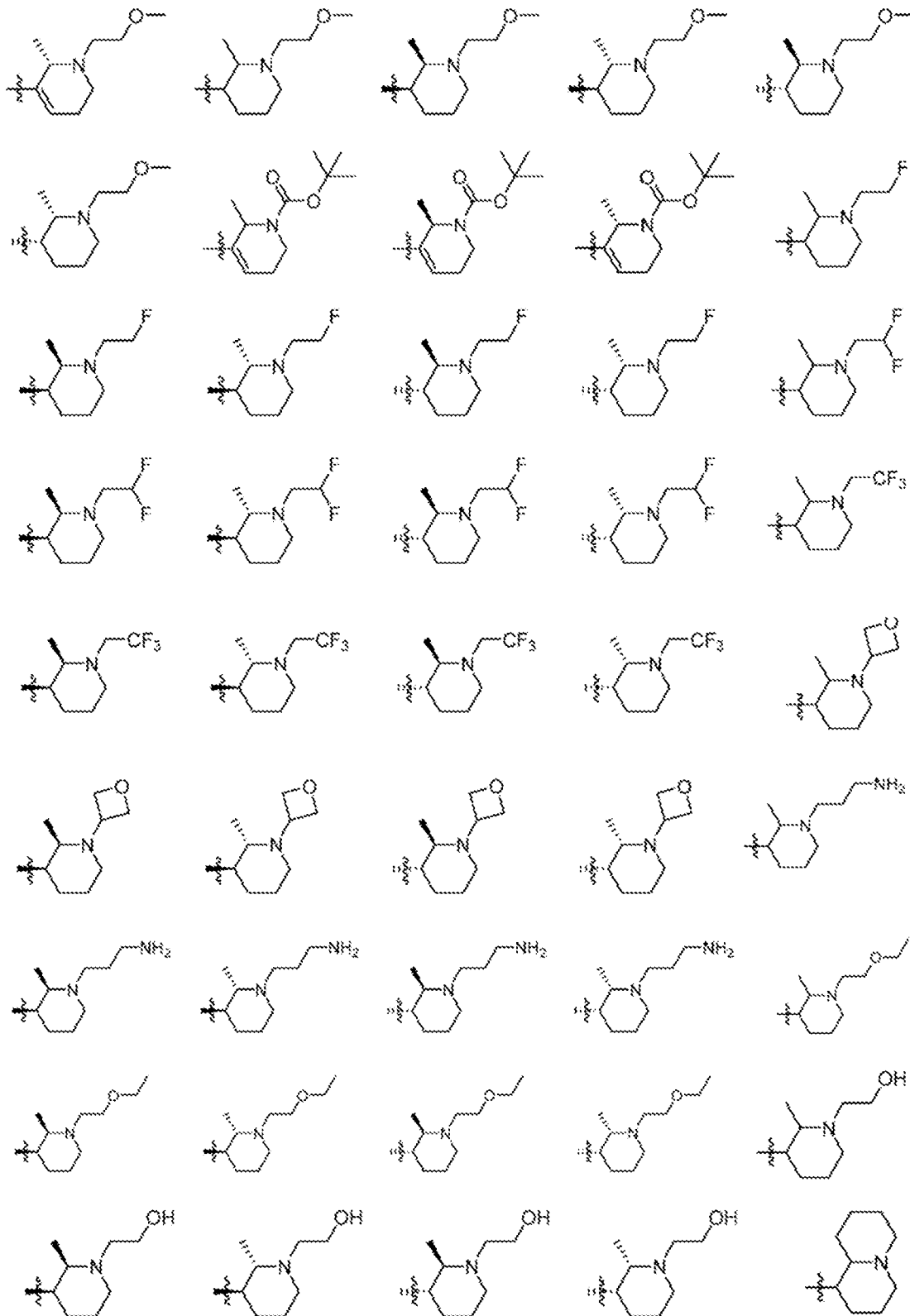
45

50

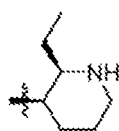
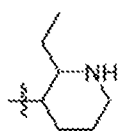
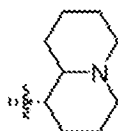
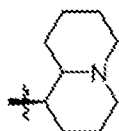
55

60

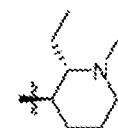
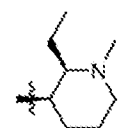
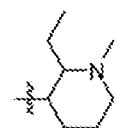
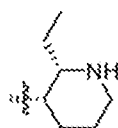
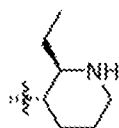
65



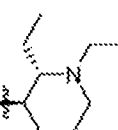
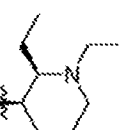
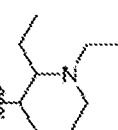
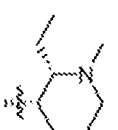
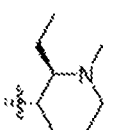
5



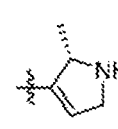
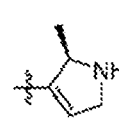
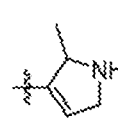
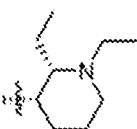
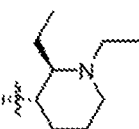
10



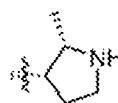
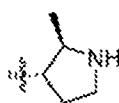
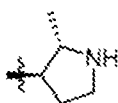
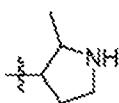
15



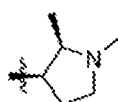
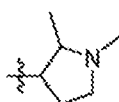
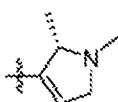
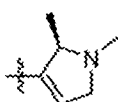
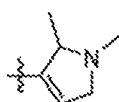
20



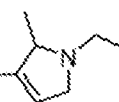
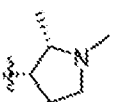
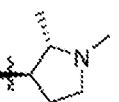
25



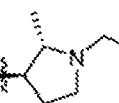
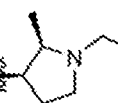
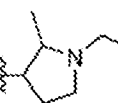
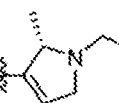
30



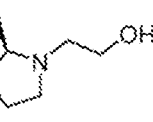
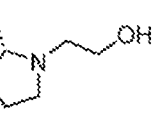
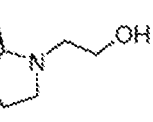
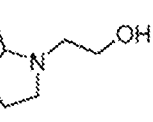
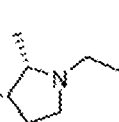
35



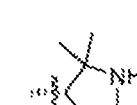
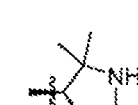
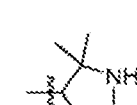
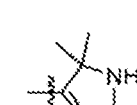
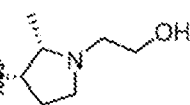
40



45



50



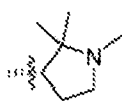
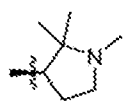
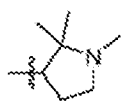
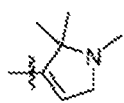
55



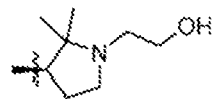
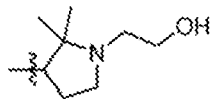
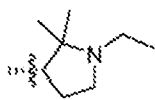
60

65

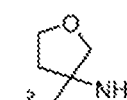
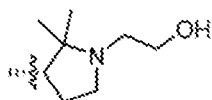
5



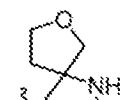
10



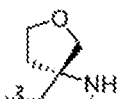
15



20



25



30



35



40



45



50

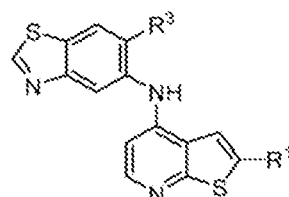


55

[0225] Forma de realización 33. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-32, en el que el compuesto tiene la Fórmula:

60

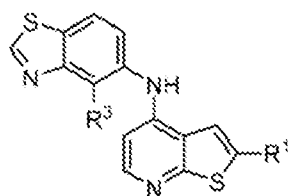
65



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

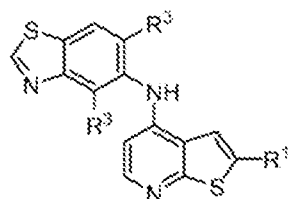
[0226] Forma de realización 34. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-32, en donde el compuesto es de Fórmula:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

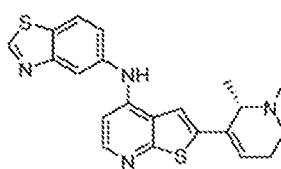
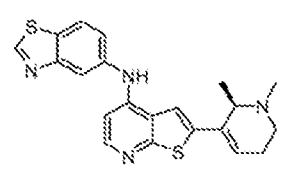
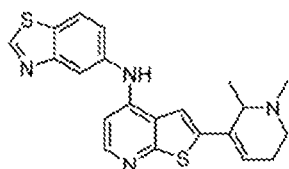
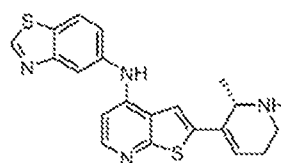
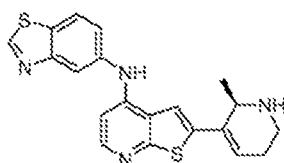
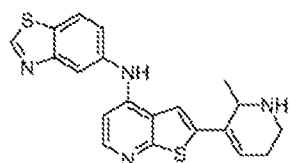
[0227] Forma de realización 35. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-32, en donde el compuesto es de Fórmula:



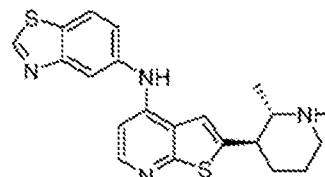
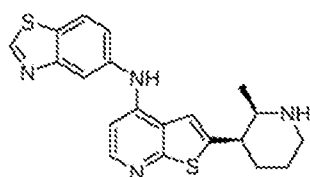
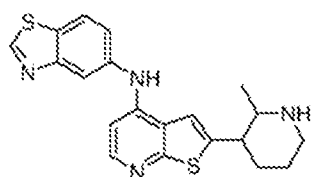
IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

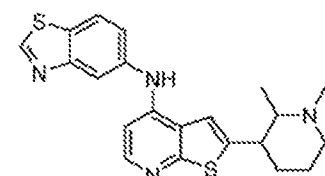
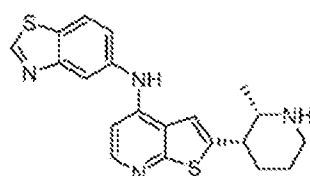
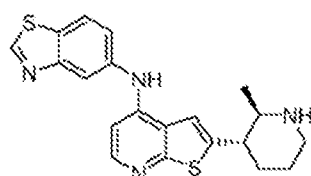
[0228] Forma de realización 36. El compuesto de la forma de realización 1, en el que el compuesto se selecciona de:



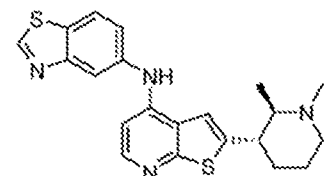
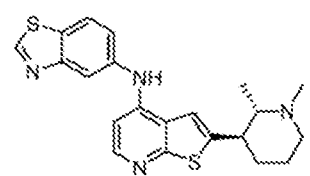
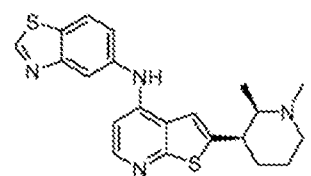
5



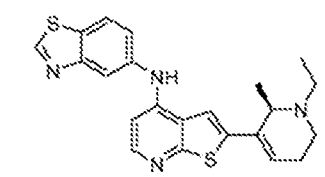
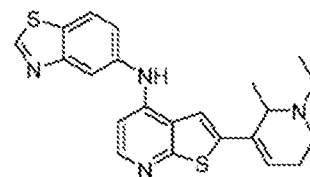
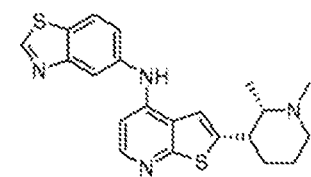
10



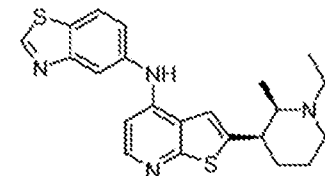
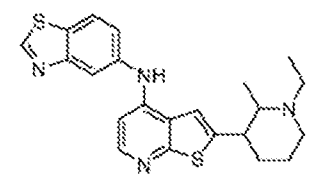
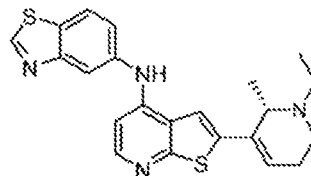
15



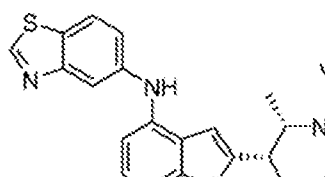
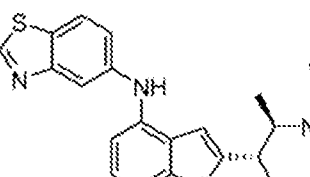
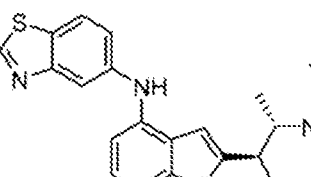
20



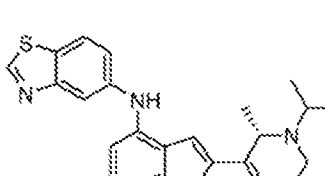
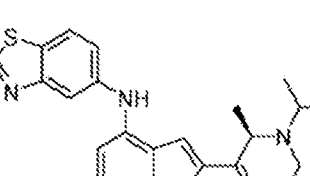
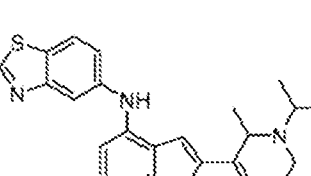
25



30



35



40



45

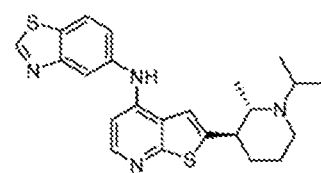
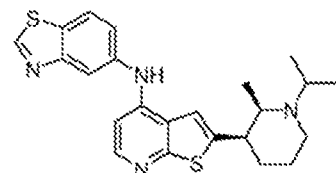
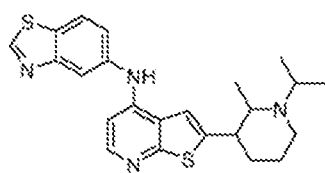
50

55

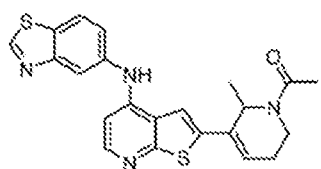
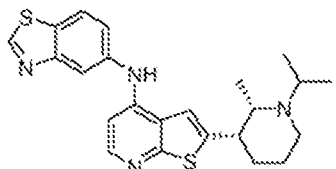
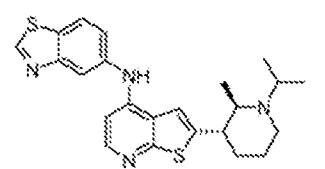
60

65

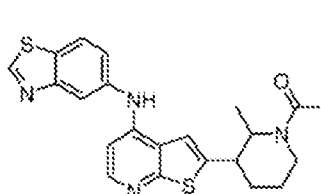
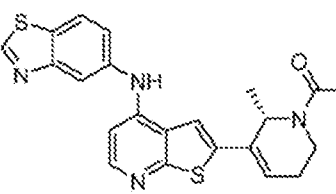
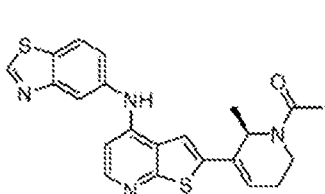
5



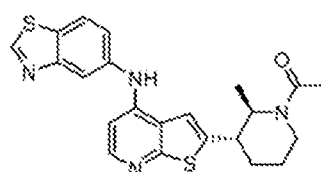
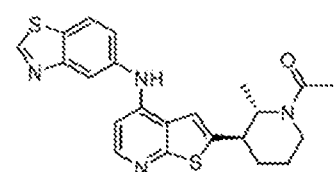
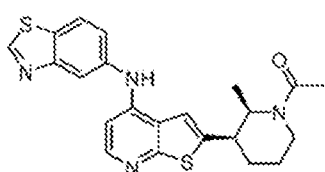
10



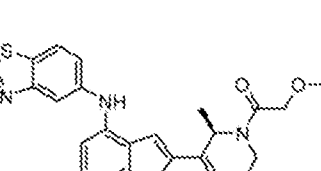
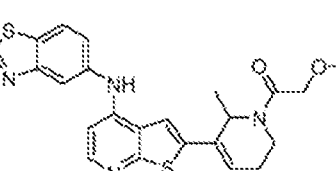
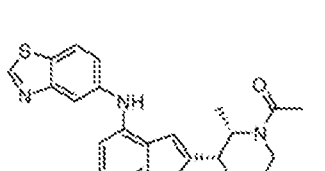
15



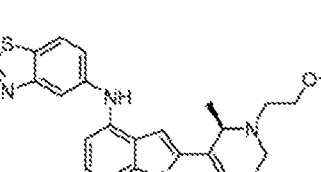
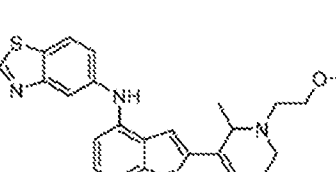
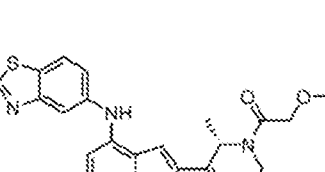
20



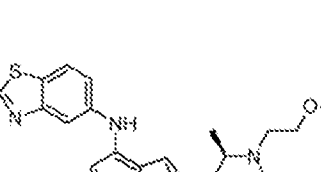
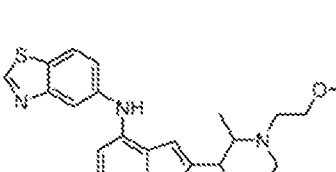
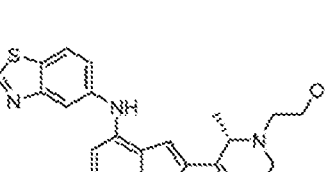
25



30



35



40



45



50

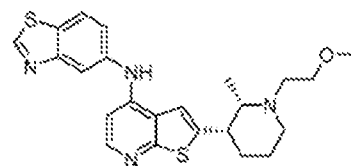
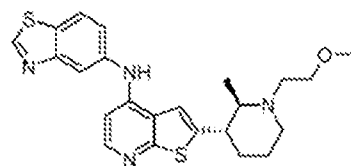
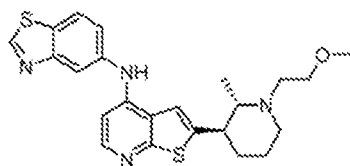


55

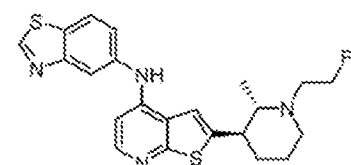
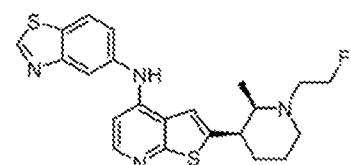
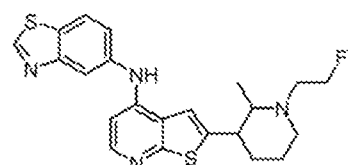
60

65

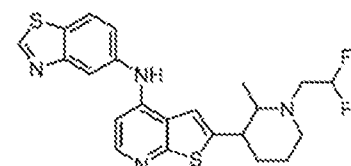
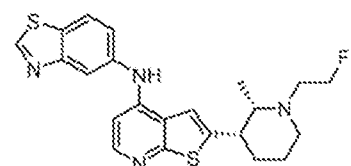
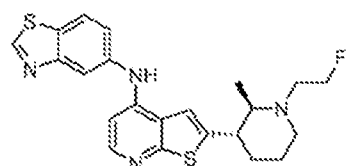
5



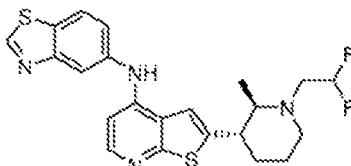
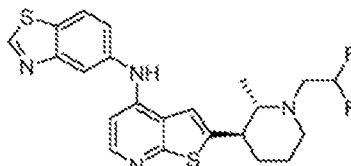
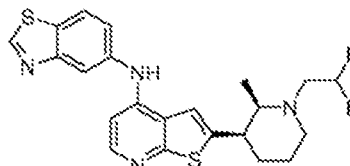
10



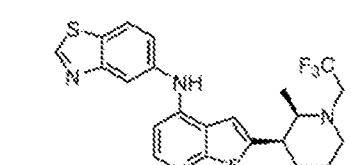
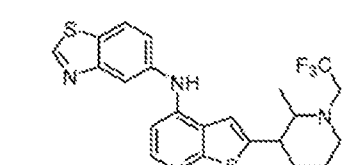
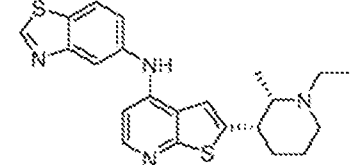
15



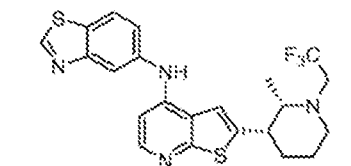
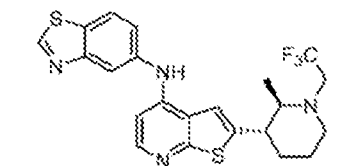
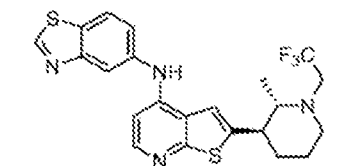
20



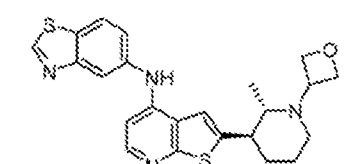
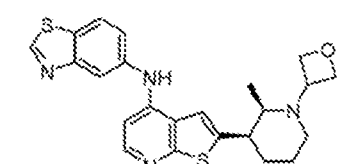
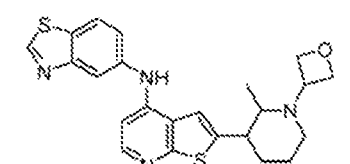
25



35



40



45

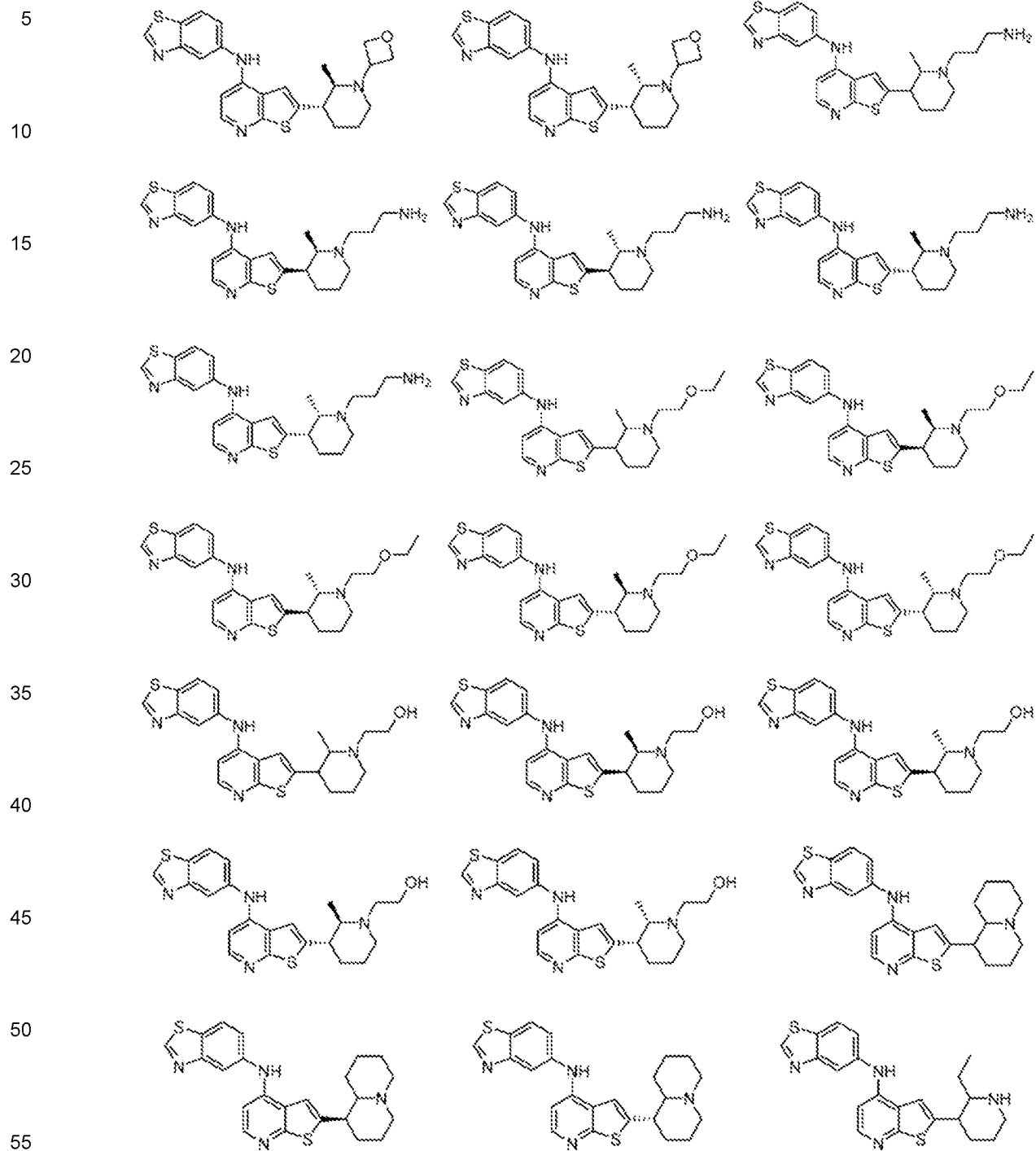


50

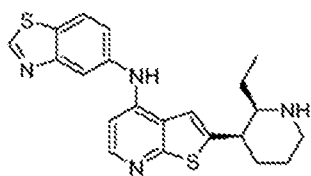
55

60

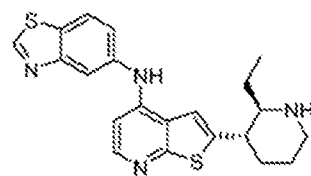
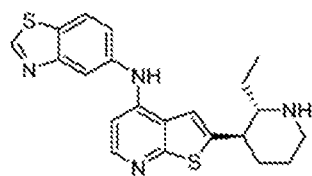
65



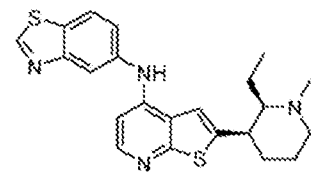
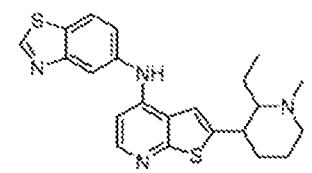
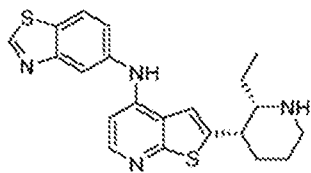
5



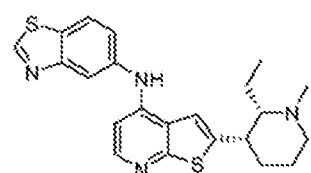
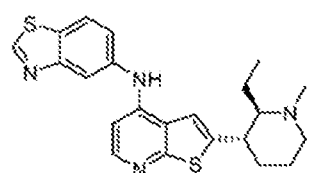
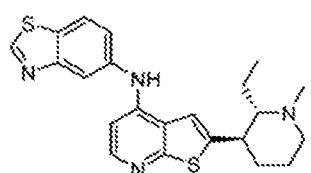
10



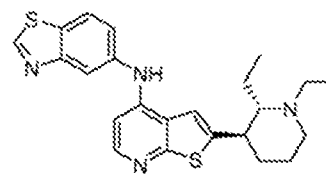
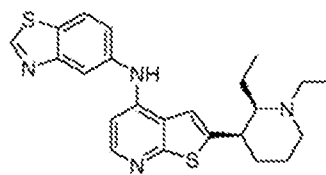
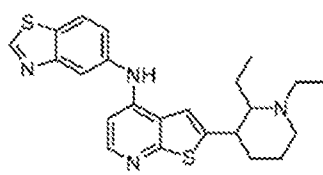
15



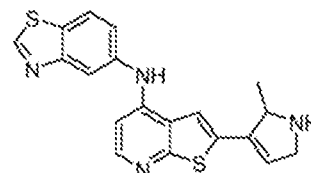
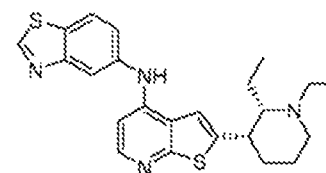
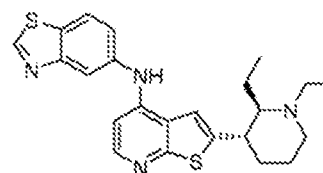
20



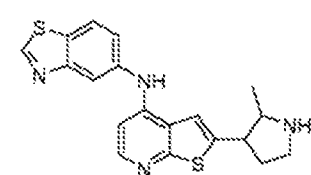
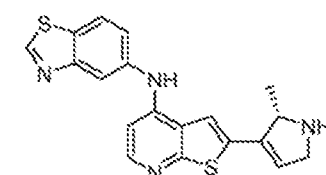
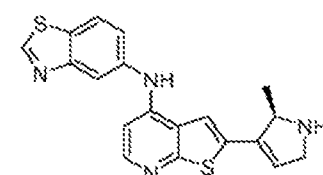
25



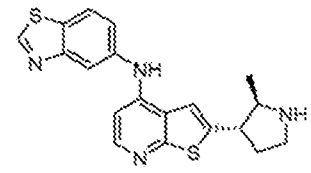
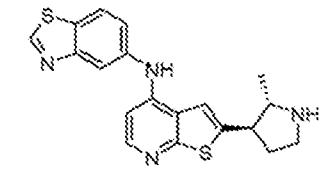
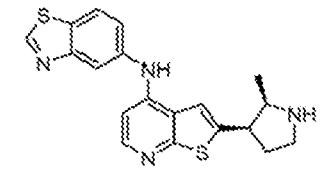
30



35



40



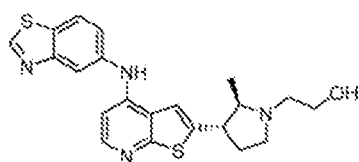
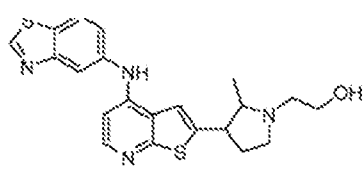
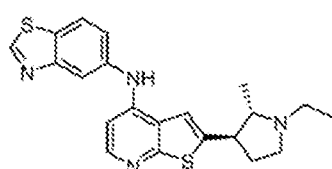
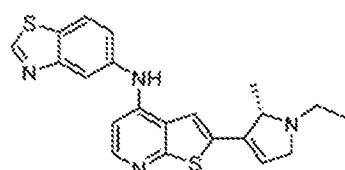
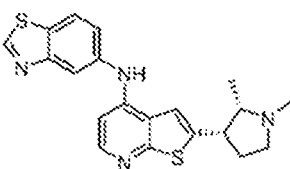
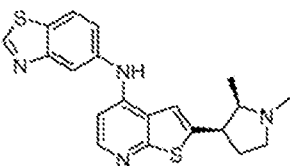
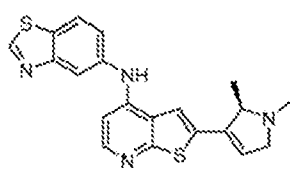
45

50

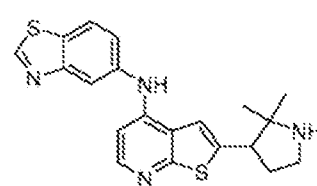
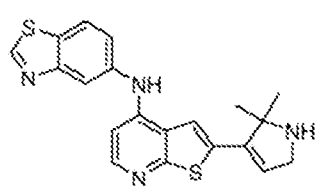
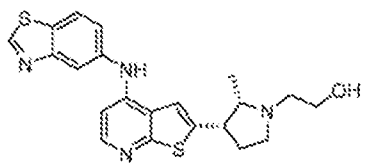
55

60

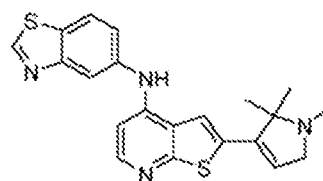
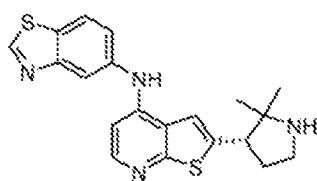
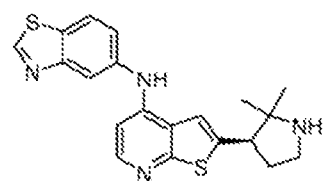
65



5



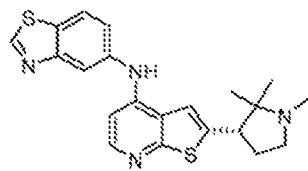
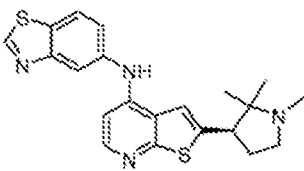
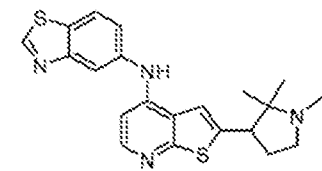
10



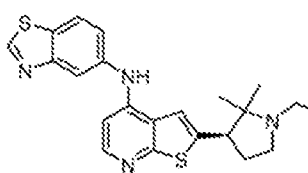
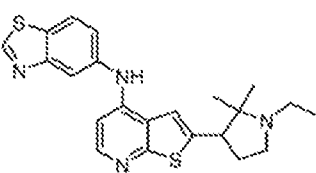
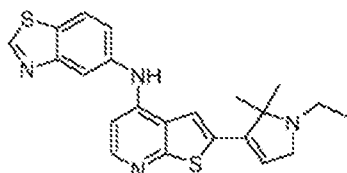
15

20

25

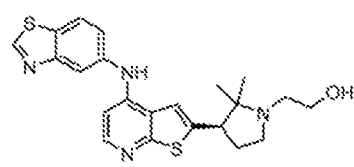
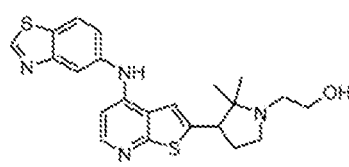
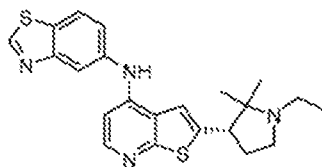


30

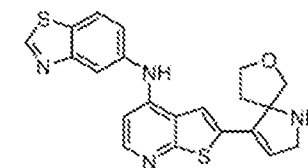
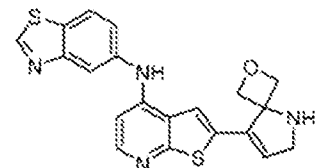
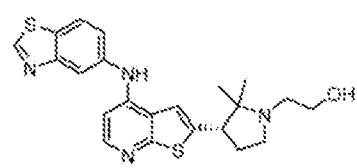


35

40

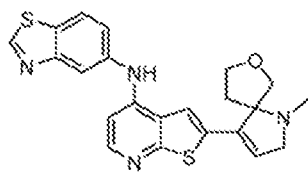
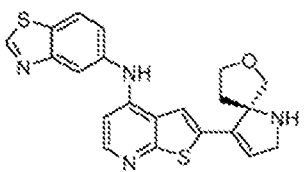
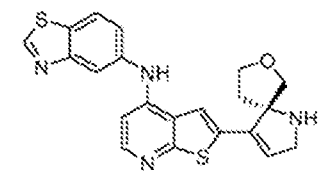


45



50

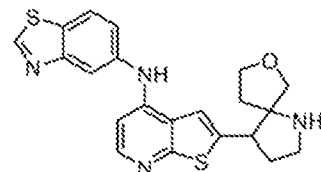
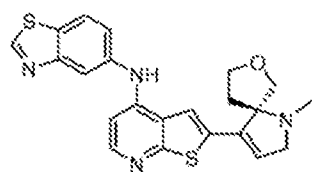
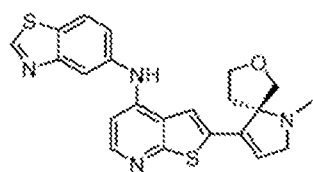
55



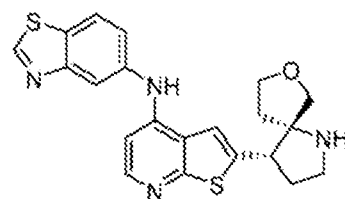
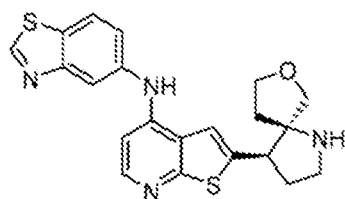
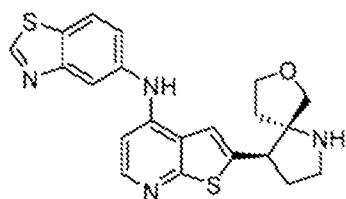
60

65

5



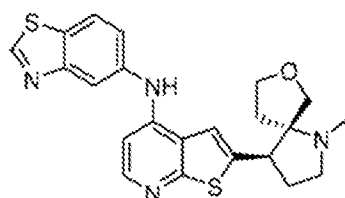
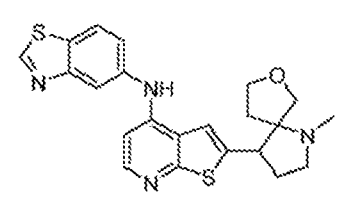
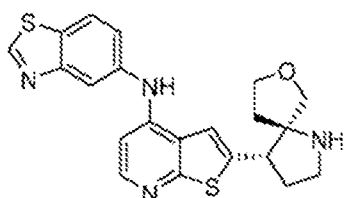
10



15

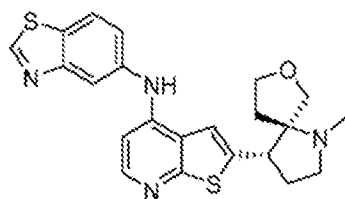
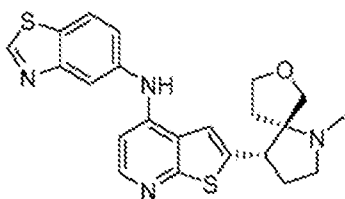
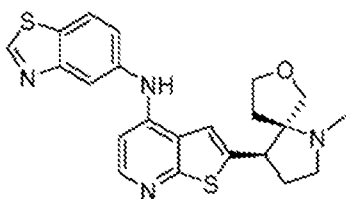
20

25



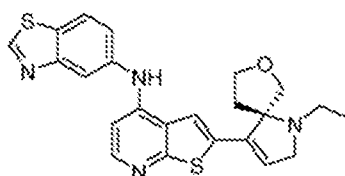
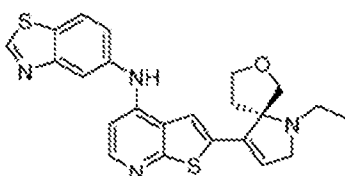
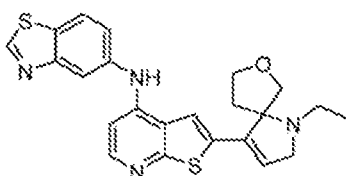
30

35



40

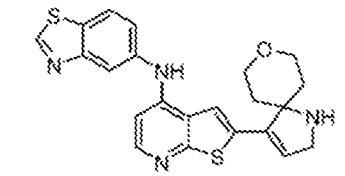
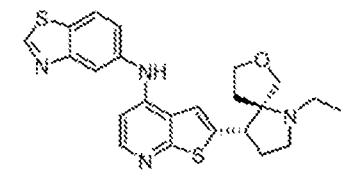
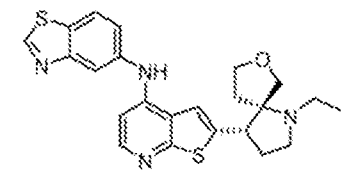
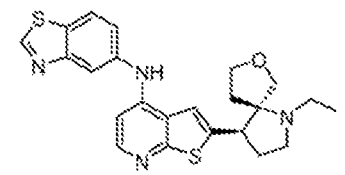
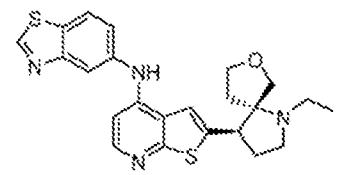
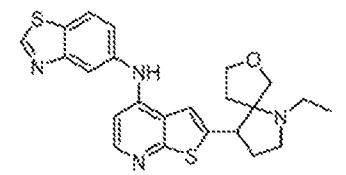
45



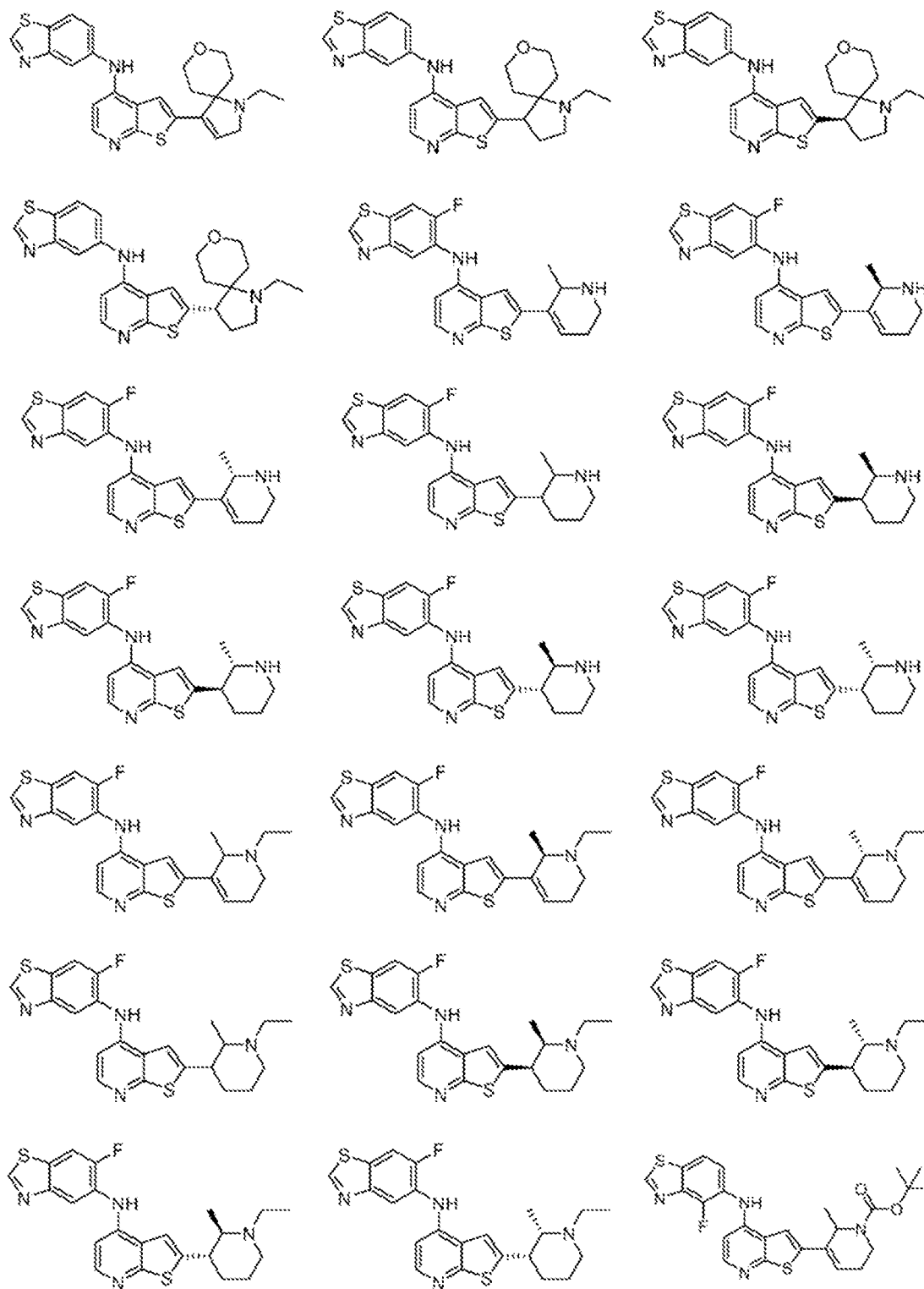
50

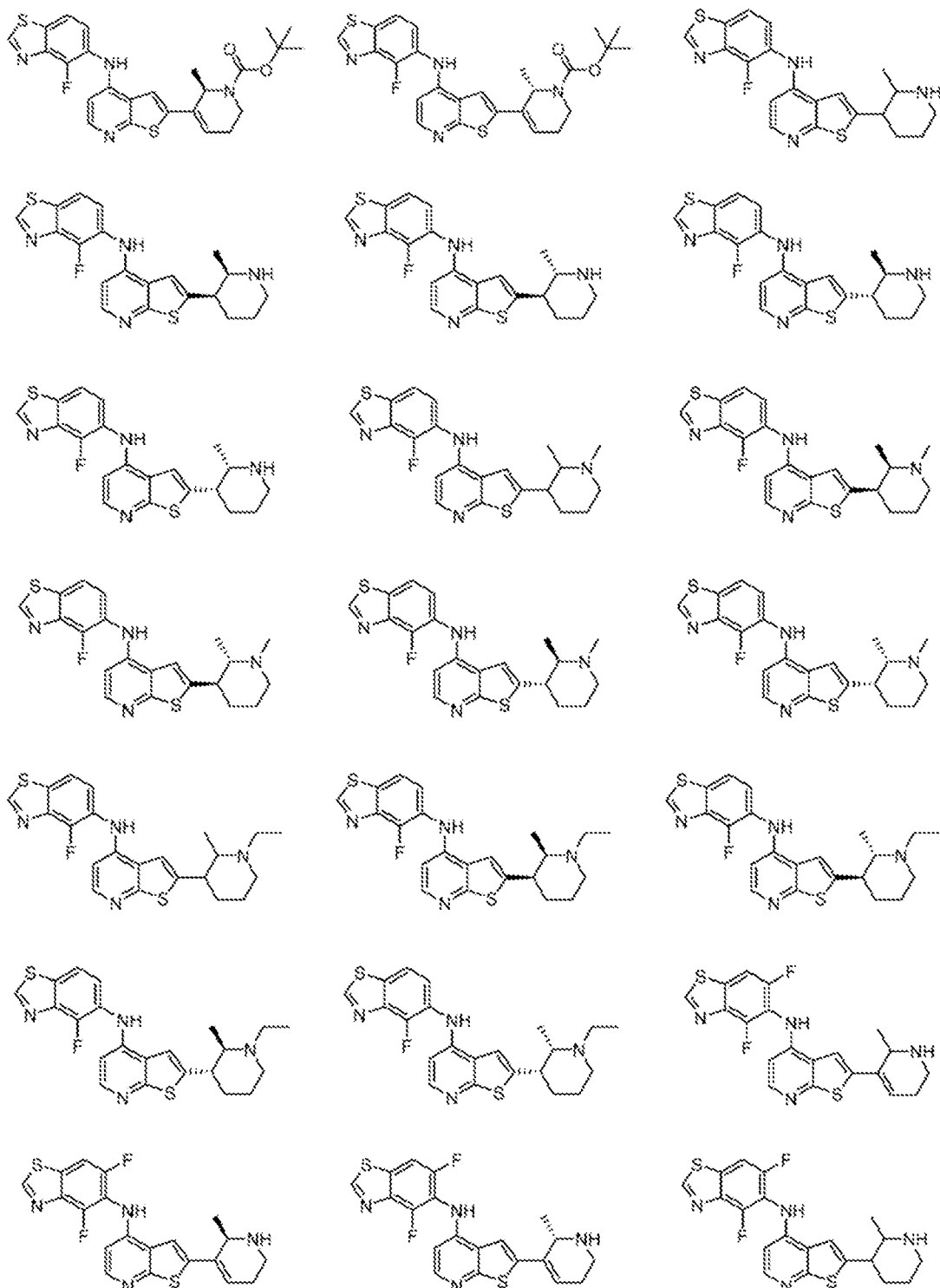
55

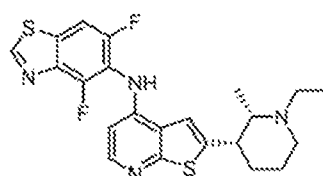
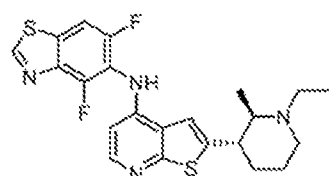
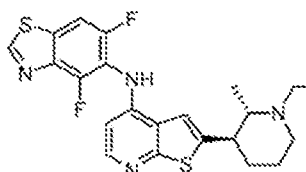
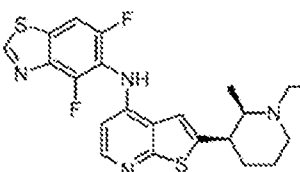
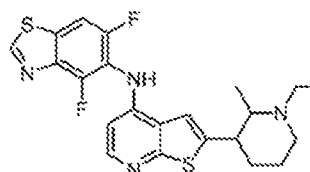
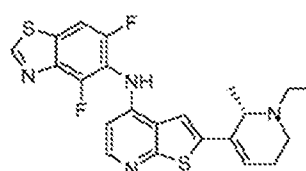
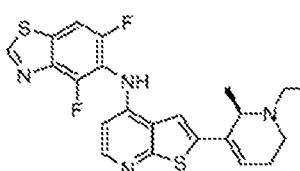
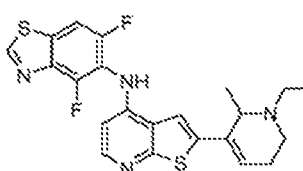
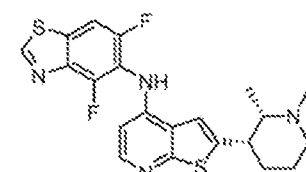
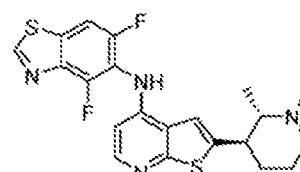
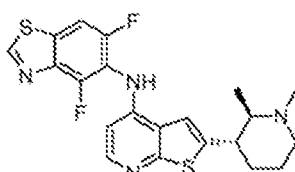
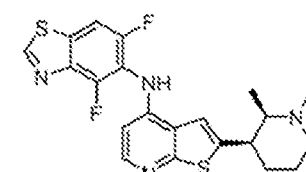
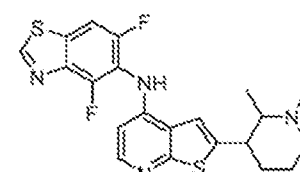
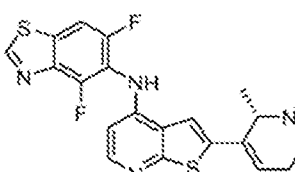
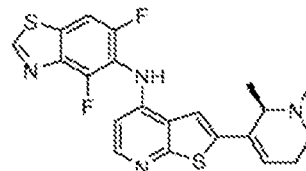
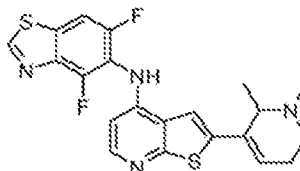
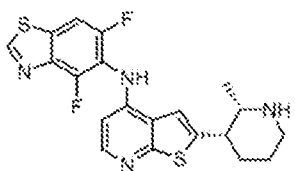
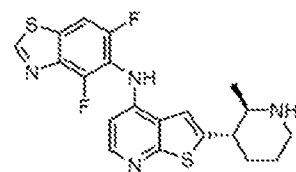
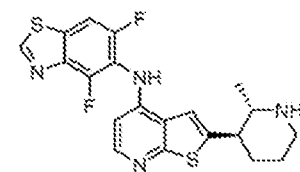
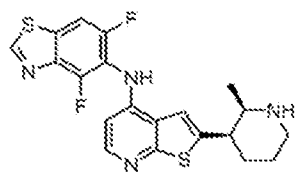
60



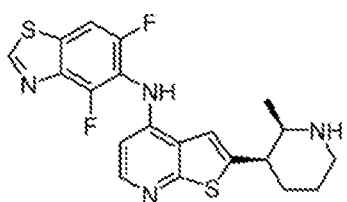
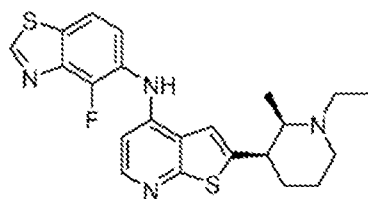
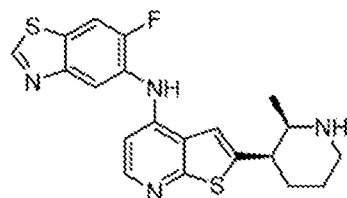
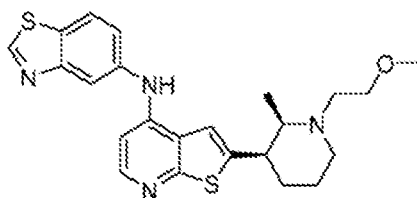
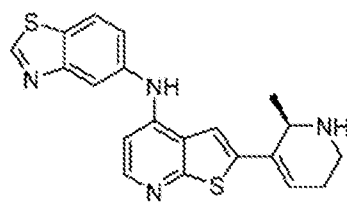
65



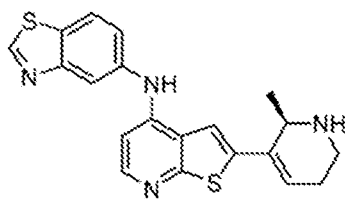




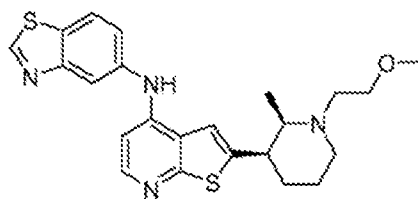
[0229] Forma de realización 37. El compuesto de la forma de realización 1, en el que el compuesto es:



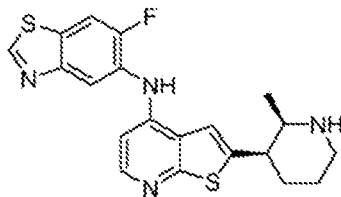
[0230] Forma de realización 38. El compuesto de la forma de realización 1, en el que el compuesto es



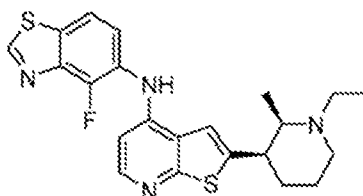
[0231] Forma de realización 39. El compuesto de la forma de realización 1, en el que el compuesto es



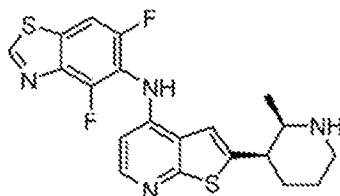
[0232] Forma de realización 40. El compuesto de la forma de realización 1, en el que el compuesto es



[0233] Forma de realización 41. El compuesto de la forma de realización 1, en el que el compuesto es



[0234] Forma de realización 42. El compuesto de la forma de realización 1, en el que el compuesto es



[0235] Forma de realización 43. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-42 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0236] Forma de realización 44. Un método para inhibir RIPK2 en una muestra biológica o en un paciente, que comprende poner en contacto la muestra biológica o administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de las Formas de realización 1-42, o una composición de las mismas.

[0237] Forma de realización 45. Un método para tratar un trastorno mediado por RIPK2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de las Formas de realización 1-42, o una composición de las mismas.

[0238] Forma de realización 46. El método de la forma de realización 45, en el que el trastorno mediado por RIPK2 es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con los receptores NOD2.

[0239] Forma de realización 47. El método de la forma de realización 46, en el que el trastorno inflamatorio se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis inflamatoria, enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.

[0240] Forma de realización 48. El método de las Formas de realización 46 o 47, en el que el trastorno inflamatorio es enfermedad inflamatoria intestinal.

[0241] Forma de realización 49. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 1-42, o una composición de las mismas, para uso en medicina.

[0242] Forma de realización 50. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-42, o una composición de las mismas, para inhibir RIPK2 en una muestra biológica o en un paciente

5 **[0243]** Forma de realización 51. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-42, o una composición de las mismas, para tratar un trastorno mediado por RIPK2

10 **[0244]** Forma de realización 52. El uso de la forma de realización 51, en la que el trastorno mediado por RIPK2 es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con los receptores NOD2.

[0245] Forma de realización 53. El uso de la forma de realización 52, en el que el trastorno inflamatorio se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis inflamatoria, enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.

15 **[0246]** Forma de realización 54. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-42, o una composición de las mismas, en la fabricación de un medicamento para inhibir RIPK2

[0247] Forma de realización 55. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-42, o una composición de las mismas, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por RIPK2

20 **[0248]** Forma de realización 56. El uso de la forma de realización 55, en la que el trastorno mediado por RIPK2 es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con los receptores NOD2.

25 **[0249]** Forma de realización 57. El uso de la forma de realización 56, en el que el trastorno inflamatorio se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis inflamatoria, enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.

[0250] Forma de realización 58. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 1-35, en el que p es 1, 2 o 3.

30 **[0251]** Forma de realización 59. El compuesto de la forma de realización 58, en el que p es 1

[0252] Forma de realización 60. El compuesto de la forma de realización 58, en el que p es 2

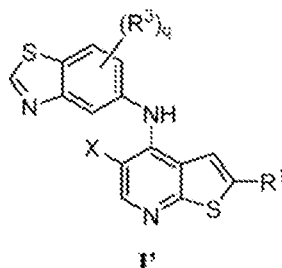
35 **[0253]** Forma de realización 61. El compuesto de la forma de realización 58, en el que p es 3

[0254] Forma de realización 62. El compuesto de la forma de realización 29, en el que R² es alifático C₁₋₆.

40 **[0255]** Forma de realización 63. El compuesto de la forma de realización 62, en el que R² es metilo o etilo.

[0256] Forma de realización 64. El compuesto de la forma de realización 63, en el que R² es metilo

[0257] Forma de realización 65. Un compuesto de fórmula I':



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que:

60 R¹ es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 7 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que R¹ está
65 sustituido con (R²)_p;

cada R^2 es independientemente halógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, un anillo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o

dos grupos R en un átomo de nitrógeno, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^3 es independientemente halógeno, CN , $-N(R)_2$, $-OR$ o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

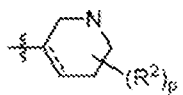
X es hidrógeno o halógeno;

p es 0-4; y

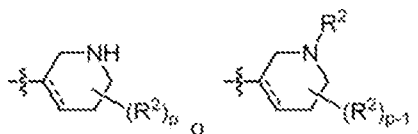
q es 0-4.

[0258] Forma de realización 66. El compuesto de la forma de realización 65, en el que R^1 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que R^1 está sustituido con $(R^2)_p$.

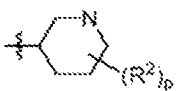
[0259] Forma de realización 67. El compuesto de las Formas de realización 65 o 66, en el que R^1 es



[0260] Forma de realización 68. El compuesto de la forma de realización 67, en el que R^1 es



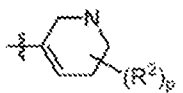
[0261] Forma de realización 69. El compuesto de la forma de realización 67, en el que R^1 es



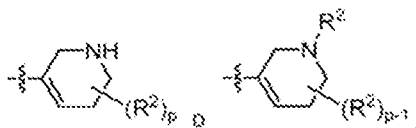
[0262] Forma de realización 70. El compuesto de la forma de realización 69, en el que R^1 es



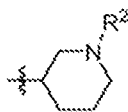
[0263] Forma de realización 71. El compuesto de la forma de realización 67, en el que R^1 es



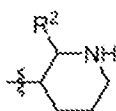
[0264] Forma de realización 72. El compuesto de la forma de realización 71, en el que R^1 es



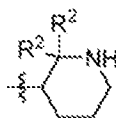
[0265] Forma de realización 73. El compuesto de la forma de realización 70, en el que R¹ es



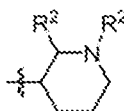
[0266] Forma de realización 74. El compuesto de la forma de realización 70, en el que R¹ es



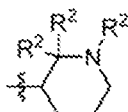
[0267] Forma de realización 75. El compuesto de la forma de realización 70, en el que R¹ es



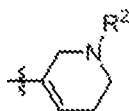
[0268] Forma de realización 76. El compuesto de la forma de realización 70, en el que R¹ es



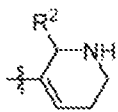
[0269] Forma de realización 77. El compuesto de la forma de realización 70, en el que R¹ es



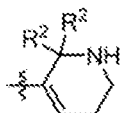
[0270] Forma de realización 78. El compuesto de la forma de realización 72, en el que R¹ es



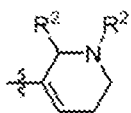
[0271] Forma de realización 79. El compuesto de la forma de realización 72, en el que R¹ es



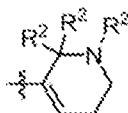
[0272] Forma de realización 80. El compuesto de la forma de realización 72, en el que R^1 es



[0273] Forma de realización 81. El compuesto de la forma de realización 72, en el que R^1 es



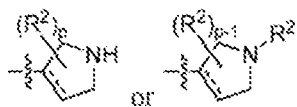
[0274] Forma de realización 82. El compuesto de la forma de realización 72, en el que R^1 es



[0275] Forma de realización 83. El compuesto de las Formas de realización 65 o 66, en el que R^1 es



[0276] Forma de realización 84. El compuesto de la forma de realización 83, en el que R^1 es



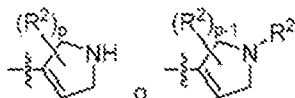
[0277] Forma de realización 85. El compuesto de la forma de realización 84, en el que R^1 es



5

[0278] Forma de realización 86. El compuesto de la forma de realización 85, en el que R¹ es

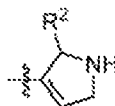
10



15

[0279] Forma de realización 87. El compuesto de la forma de realización 86, en el que R¹ es

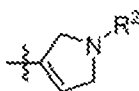
20



25

[0280] Forma de realización 88. El compuesto de la forma de realización 86, en el que R¹ es

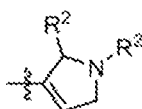
30



35

[0281] Forma de realización 89. El compuesto de la forma de realización 86, en el que R¹ es

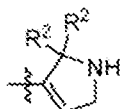
40



45

[0282] Forma de realización 90. El compuesto de la forma de realización 86, en el que R¹ es

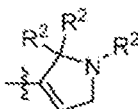
50



55

[0283] Forma de realización 91. El compuesto de la forma de realización 86, en el que R¹ es

60



65

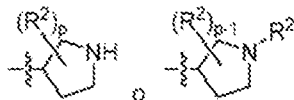
[0284] Forma de realización 92. El compuesto de la forma de realización 84, en el que R¹ es



5

[0285] Forma de realización 93. El compuesto de la forma de realización 92, en el que R¹ es

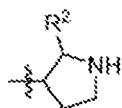
10



15

[0286] Forma de realización 94. El compuesto de la forma de realización 93, en el que R¹ es

20



25

[0287] Forma de realización 95. El compuesto de la forma de realización 93, en el que R¹ es

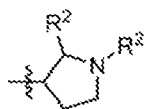
30



35

[0288] Forma de realización 96. El compuesto de la forma de realización 93, en el que R¹ es

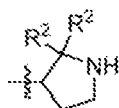
40



45

[0289] Forma de realización 97. El compuesto de la forma de realización 93, en el que R¹ es

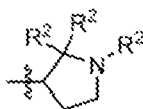
50



55

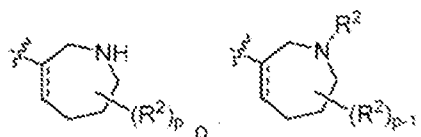
[0290] Forma de realización 98. El compuesto de la forma de realización 93, en el que R¹ es

60

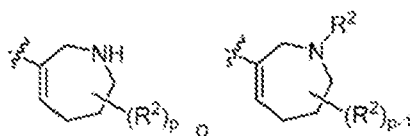


65

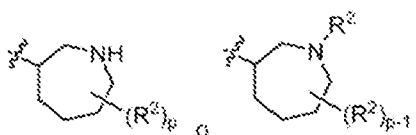
[0291] Forma de realización 99. El compuesto de las Formas de realización 65 o 66, en el que R^1 es



[0292] Forma de realización 100. El compuesto de la forma de realización 99, en el que R^1 es



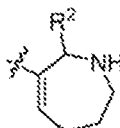
[0293] Forma de realización 101. El compuesto de la forma de realización 99, en el que R^1 es



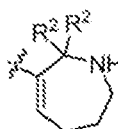
[0294] Forma de realización 102. El compuesto de la forma de realización 100, en el que R^1 es



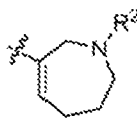
[0295] Forma de realización 103. El compuesto de la forma de realización 100, en el que R^1 es



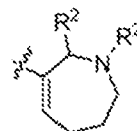
[0296] Forma de realización 104. El compuesto de la forma de realización 100, en el que R^1 es



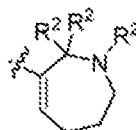
[0297] Forma de realización 105. El compuesto de la forma de realización 100, en el que R^1 es



[0298] Forma de realización 106. El compuesto de la forma de realización 100, en el que R¹ es



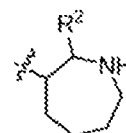
[0299] Forma de realización 107. El compuesto de la forma de realización 100, en el que R¹ es



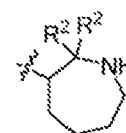
[0300] Forma de realización 108. El compuesto de la forma de realización 101, en el que R¹ es



[0301] Forma de realización 109. El compuesto de la forma de realización 101, en el que R¹ es



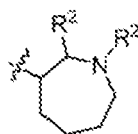
[0302] Forma de realización 110. El compuesto de la forma de realización 101, en el que R¹ es



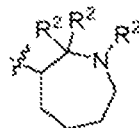
[0303] Forma de realización 111. El compuesto de la forma de realización 101, en el que R¹ es



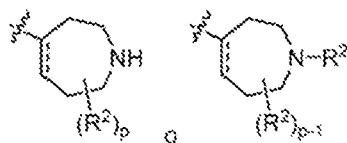
[0304] Forma de realización 112. El compuesto de la forma de realización 101, en el que R¹ es



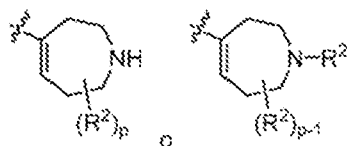
[0305] Forma de realización 113. El compuesto de la forma de realización 101, en el que R¹ es



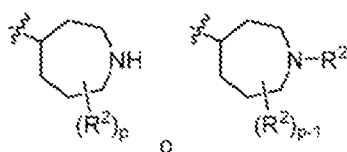
[0306] Forma de realización 114. El compuesto de las Formas de realización 65 o 66, en el que R¹ es



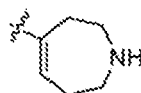
[0307] Forma de realización 115. El compuesto de la forma de realización 114, en el que R¹ es



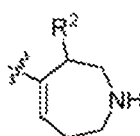
[0308] Forma de realización 116. El compuesto de la forma de realización 114, en el que R¹ es



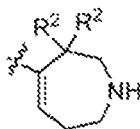
[0309] Forma de realización 117. El compuesto de la forma de realización 115, en el que R¹ es



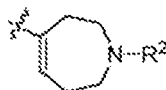
[0310] Forma de realización 118. El compuesto de la forma de realización 115, en el que R¹ es



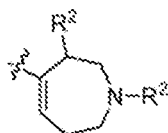
[0311] Forma de realización 119. El compuesto de la forma de realización 115, en el que R¹ es



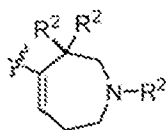
[0312] Forma de realización 120. El compuesto de la forma de realización 115, en el que R¹ es



[0313] Forma de realización 121. El compuesto de la forma de realización 115, en el que R¹ es



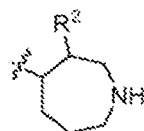
[0314] Forma de realización 122. El compuesto de la forma de realización 115, en el que R¹ es



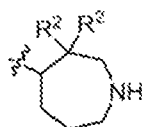
[0315] Forma de realización 123. El compuesto de la forma de realización 116, en el que R¹ es



[0316] Forma de realización 124. El compuesto de la forma de realización 116, en el que R¹ es



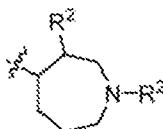
[0317] Forma de realización 125. El compuesto de la forma de realización 116, en el que R¹ es



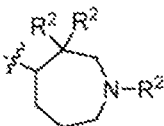
[0318] Forma de realización 126. El compuesto de la forma de realización 116, en el que R¹ es



[0319] Forma de realización 127. El compuesto de la forma de realización 116, en el que R¹ es

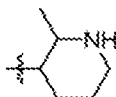


[0320] Forma de realización 128. El compuesto de la forma de realización 116, en el que R¹ es

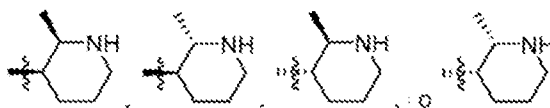


[0321] Forma de realización 129. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 65-128, en el que R² es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

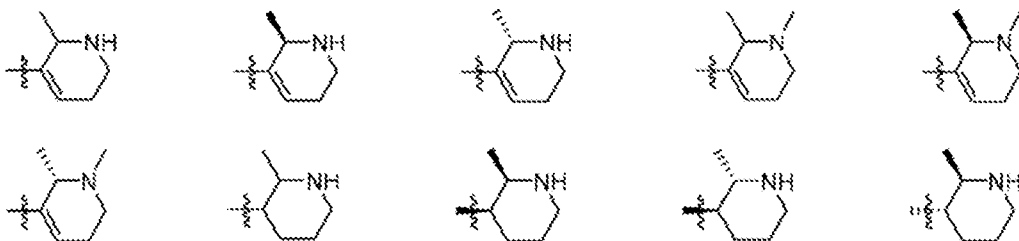
[0322] Forma de realización 130. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 65-70 o 74, en el que R¹ es



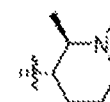
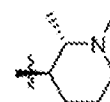
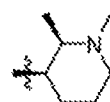
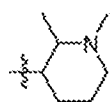
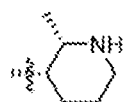
[0323] Forma de realización 131. El compuesto de la forma de realización 130, en el que R¹ es



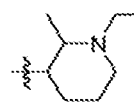
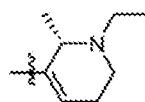
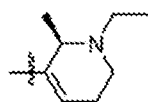
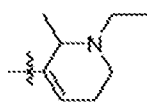
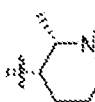
[0324] Forma de realización 132. El compuesto de la forma de realización 65, en el que R¹ se selecciona de



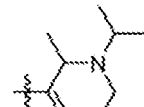
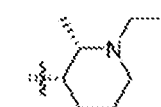
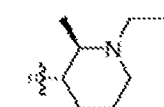
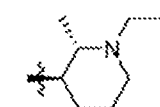
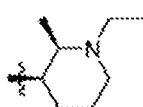
5



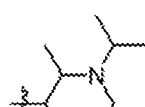
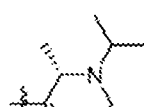
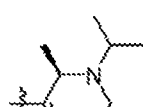
10



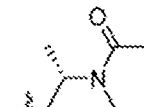
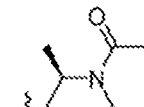
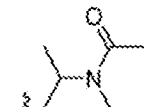
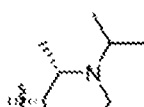
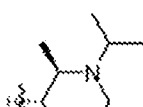
15



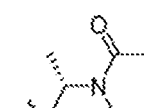
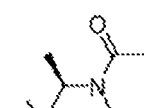
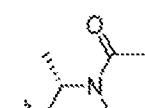
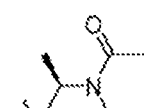
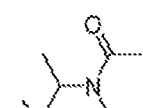
20



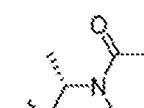
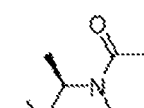
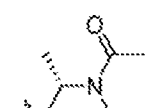
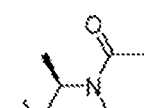
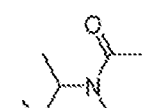
25



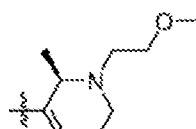
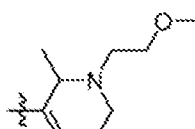
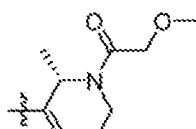
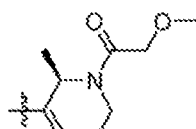
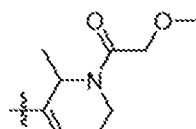
30



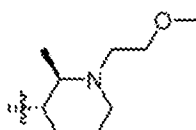
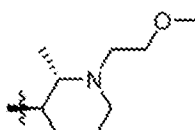
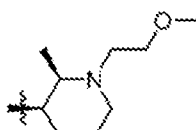
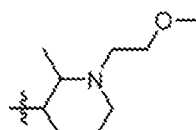
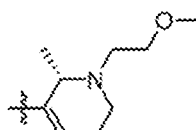
35



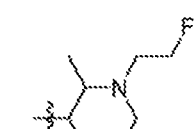
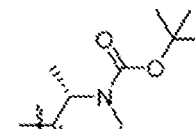
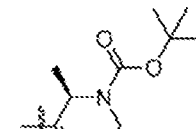
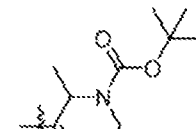
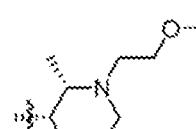
40



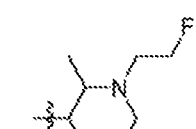
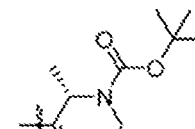
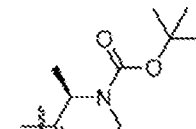
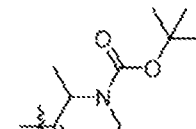
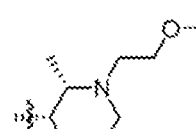
45



50



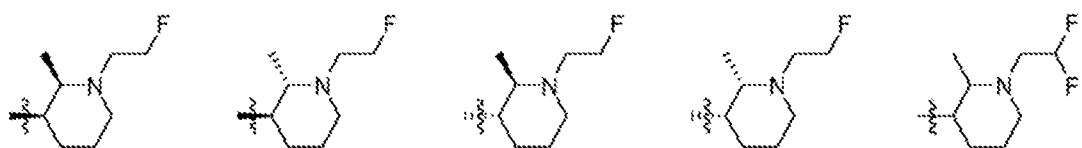
55



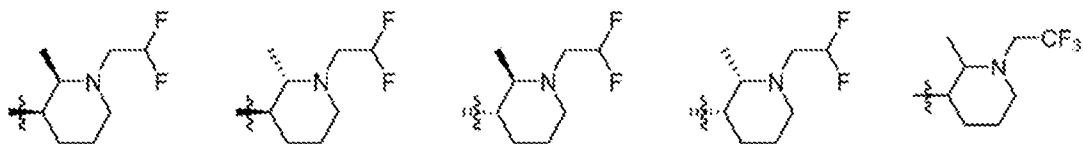
60

65

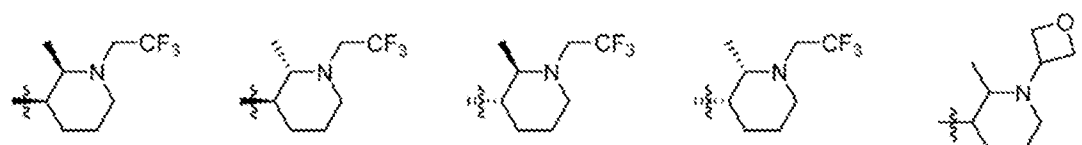
5



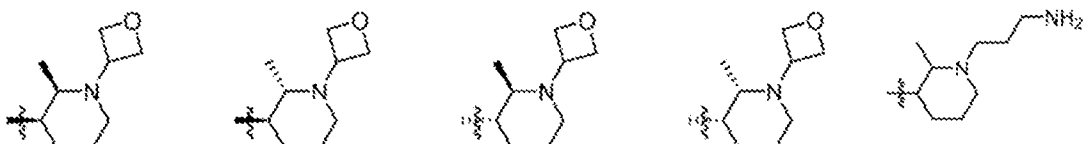
10



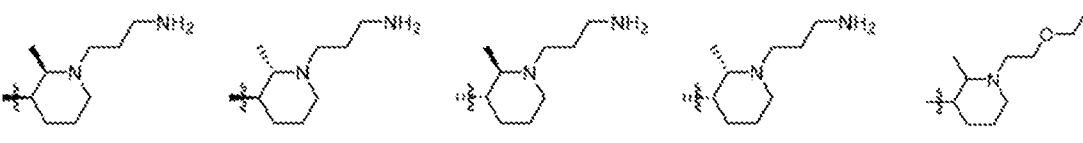
15



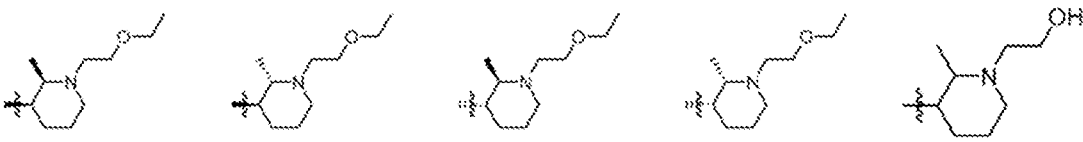
20



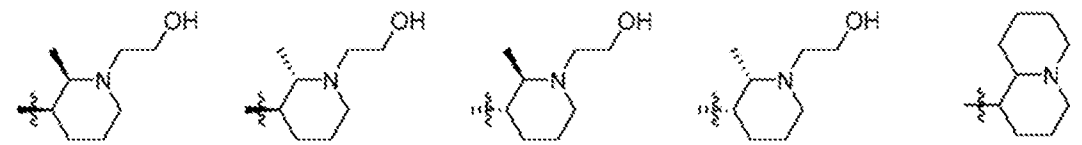
25



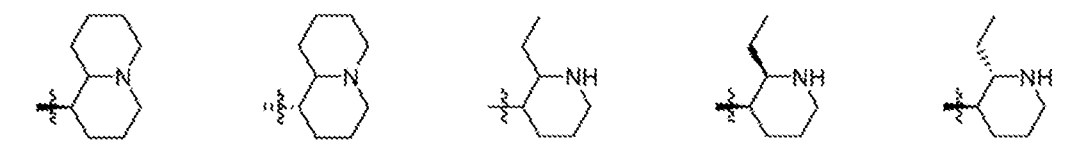
30



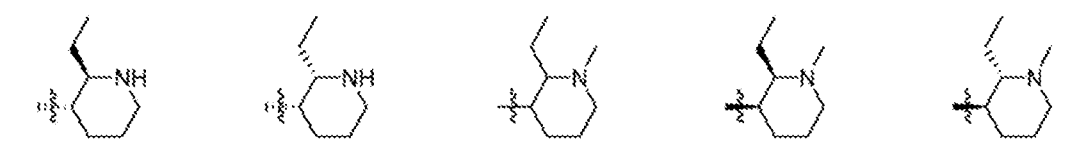
35



40



45



50

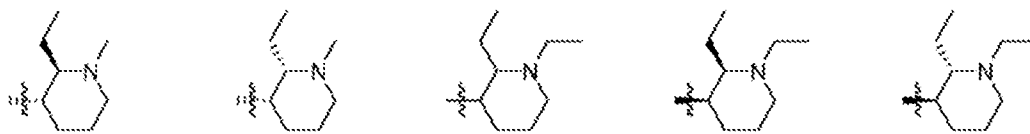


55

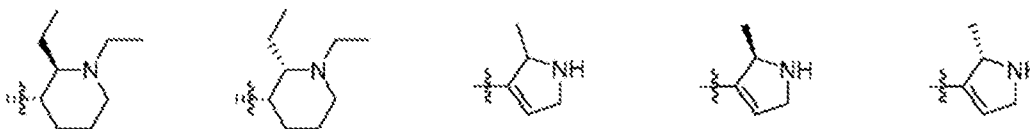
60

65

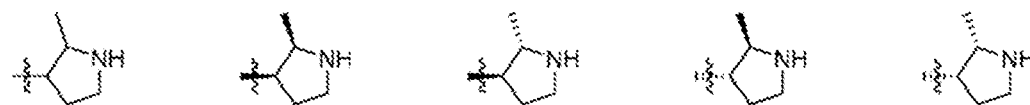
5



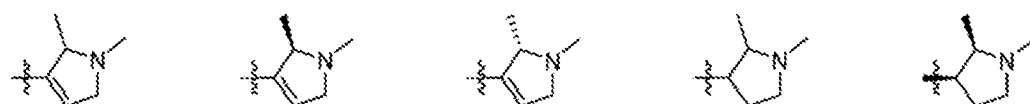
10



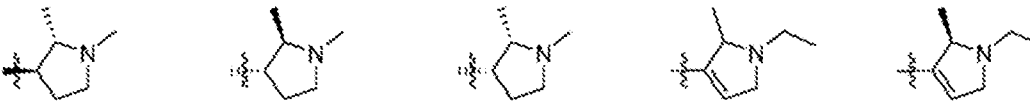
15



20



25



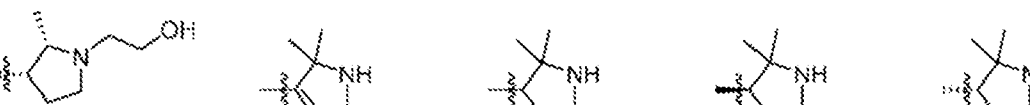
30



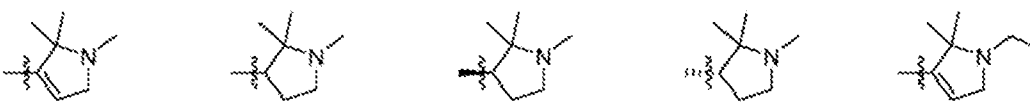
35



40



45



50



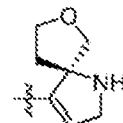
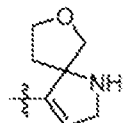
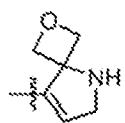
55



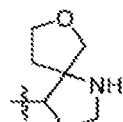
60

65

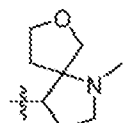
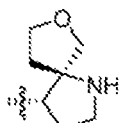
5



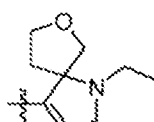
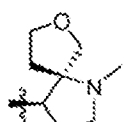
10



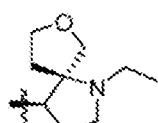
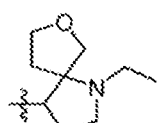
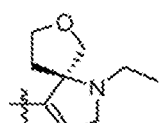
15



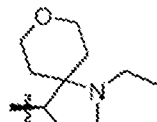
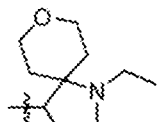
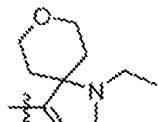
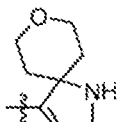
20



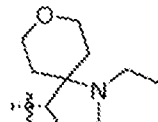
25



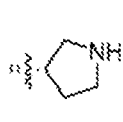
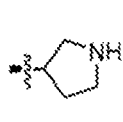
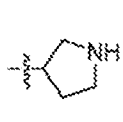
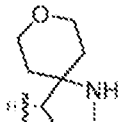
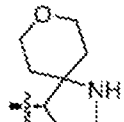
30



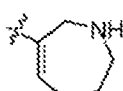
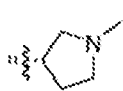
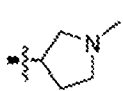
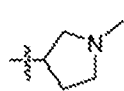
35



40



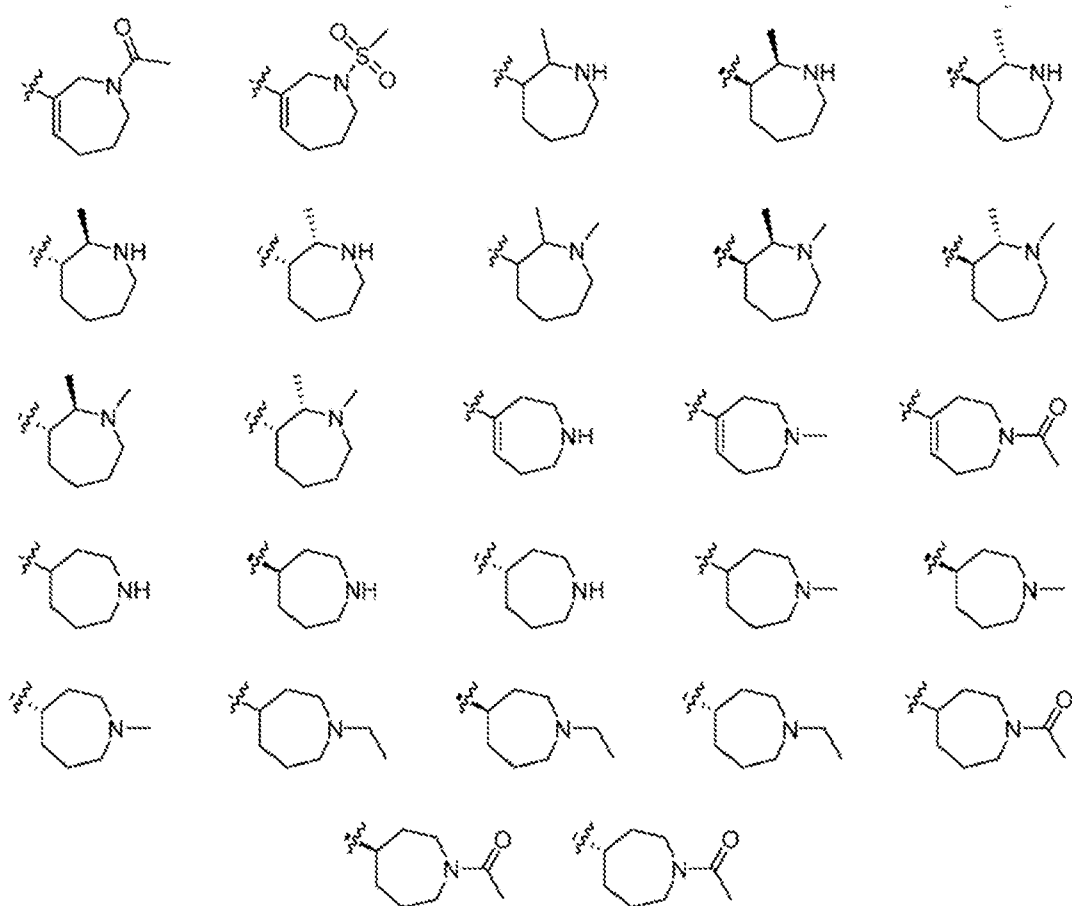
50



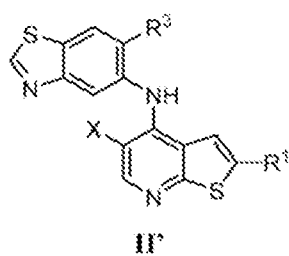
55

60

65

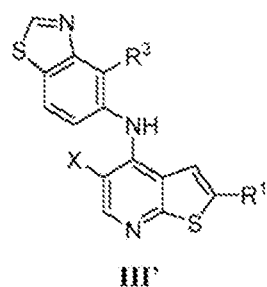


[0325] Forma de realización 133. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 65-132, en donde el compuesto es de Fórmula II':



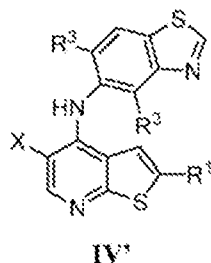
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

[0326] Forma de realización 134. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 65-132, en donde el compuesto es de Fórmula III':



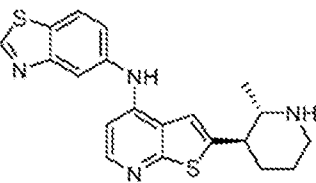
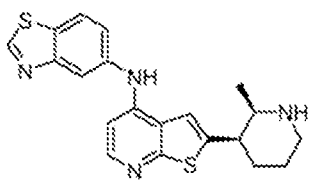
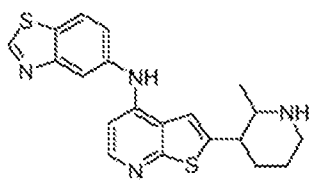
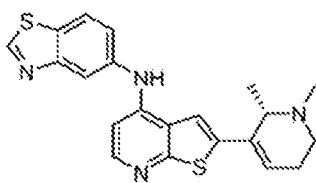
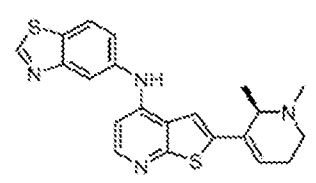
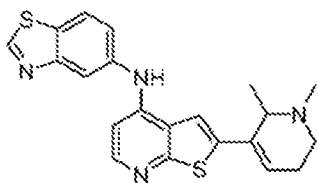
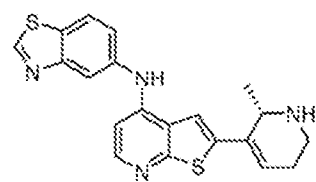
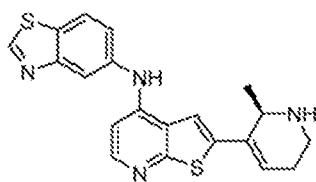
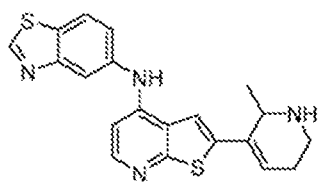
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

[0327] Forma de realización 135. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 65-132, en donde el compuesto es de Fórmula IV':

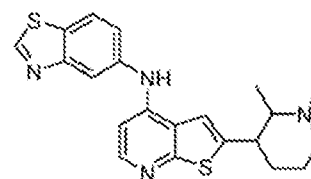
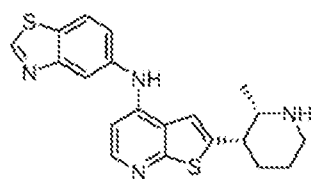
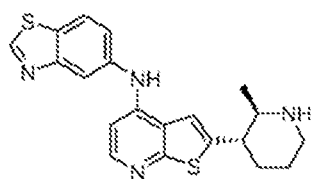


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

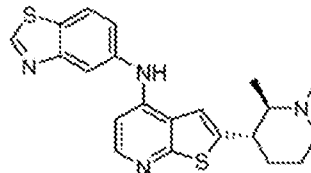
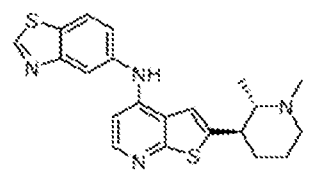
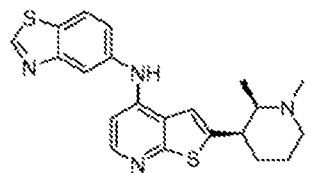
[0328] Forma de realización 136. El compuesto de la forma de realización 65, en el que el compuesto se selecciona de:



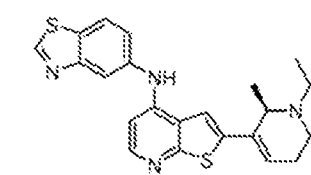
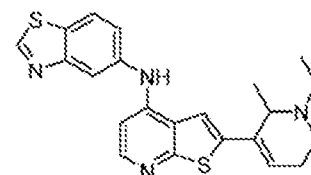
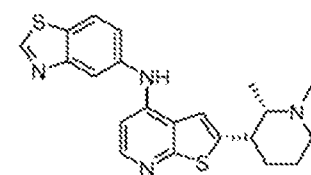
5



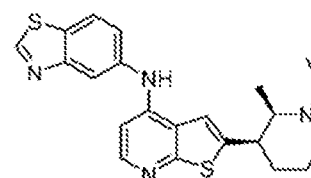
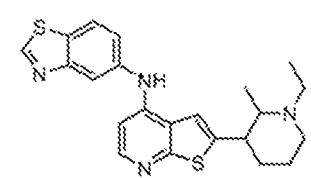
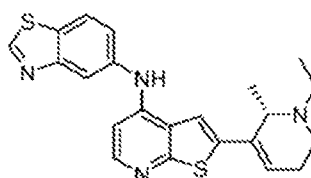
10



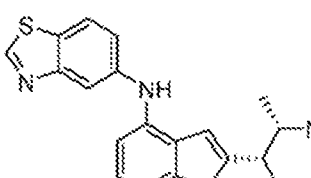
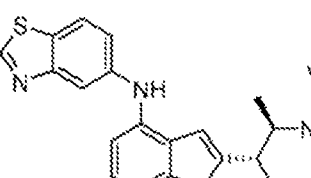
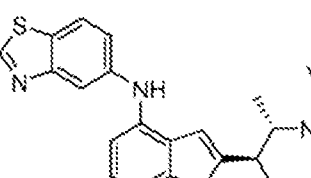
15



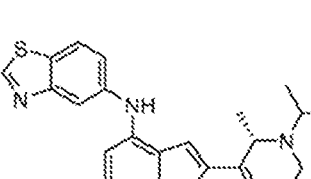
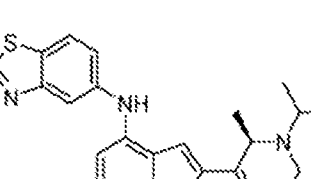
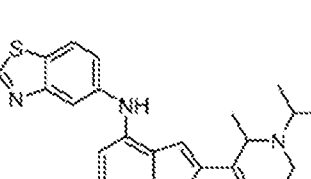
20



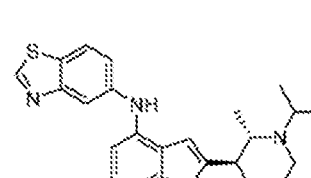
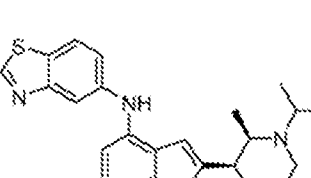
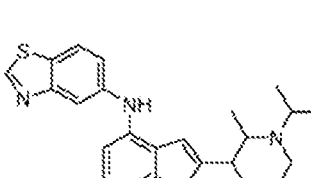
25



30



35



40



45



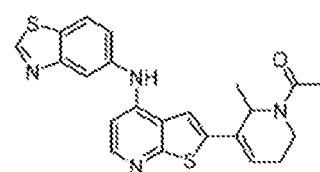
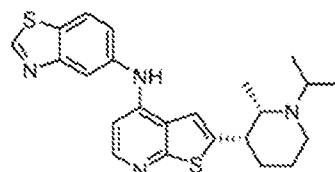
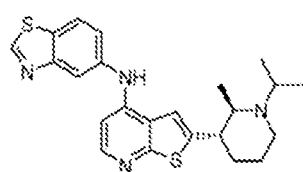
50

55

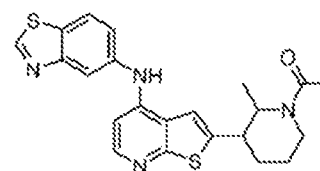
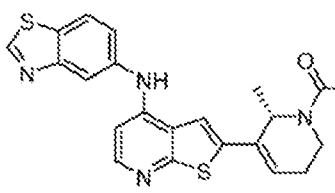
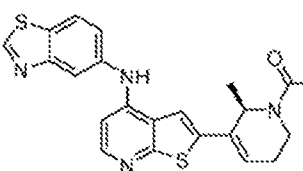
60

65

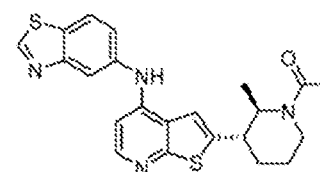
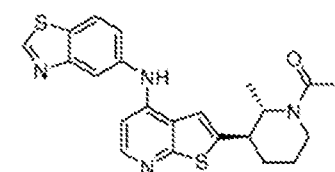
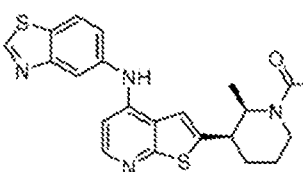
5



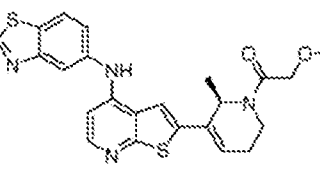
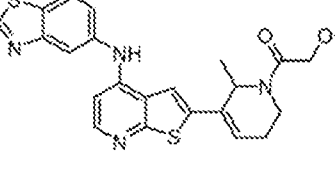
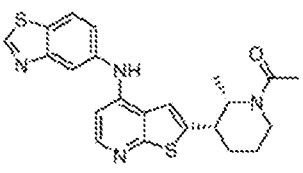
10



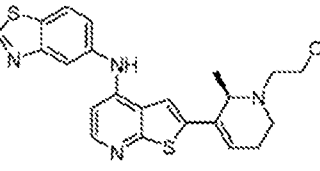
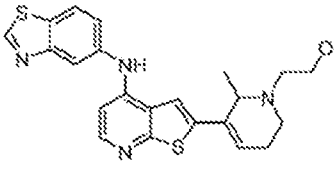
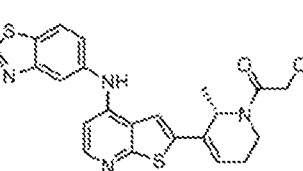
15



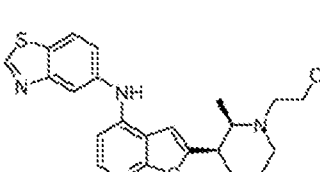
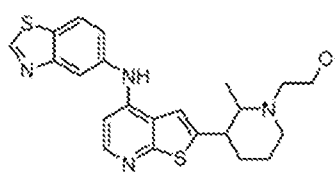
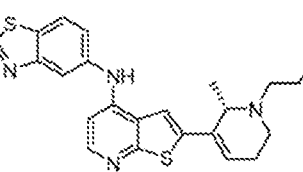
20



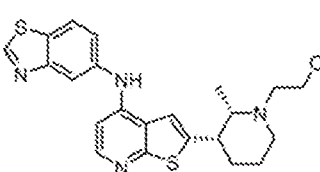
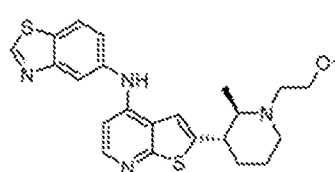
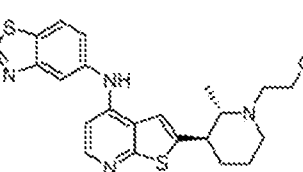
25



30



35



40



45

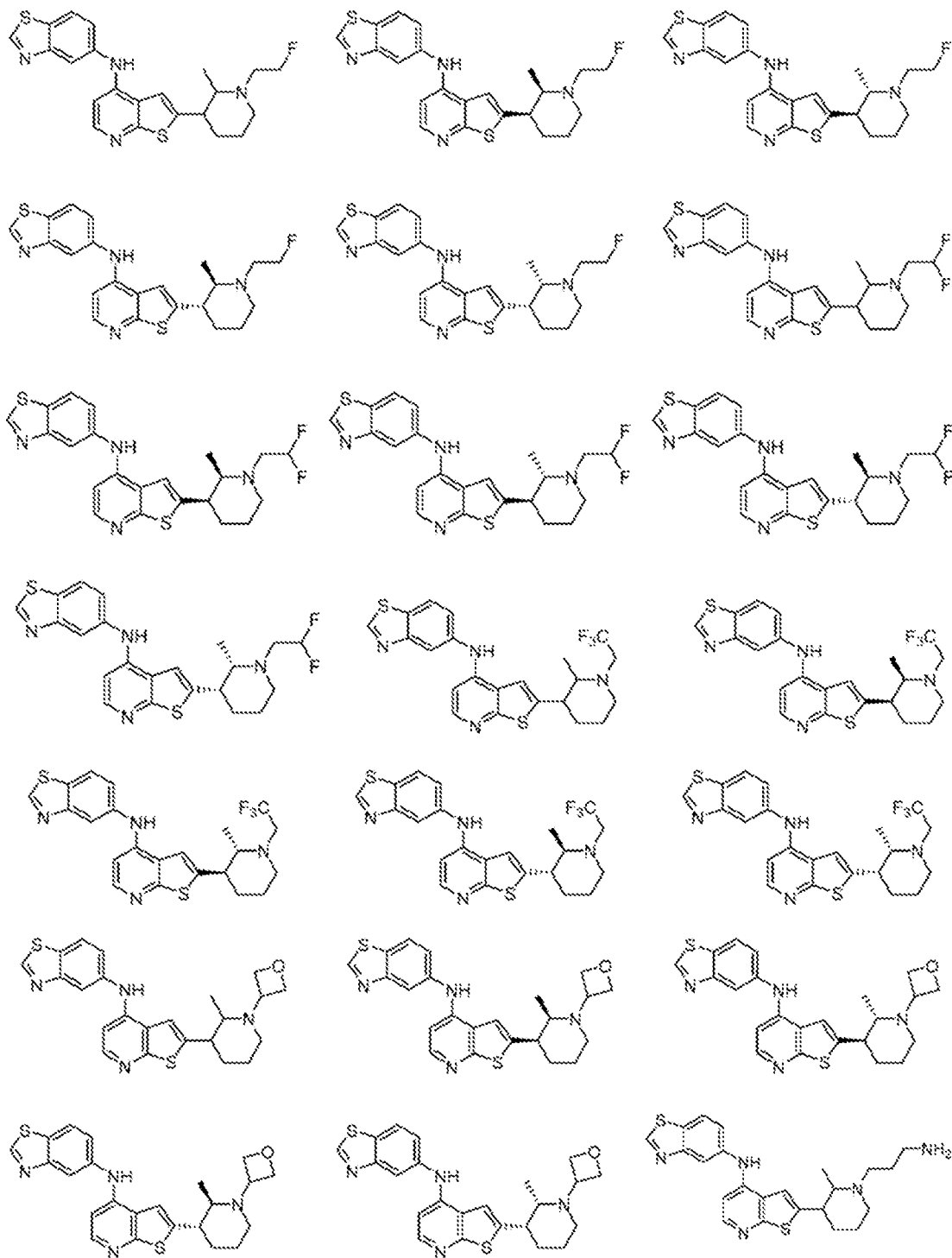


50

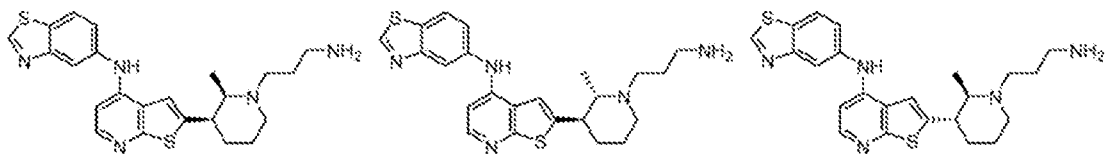
55

60

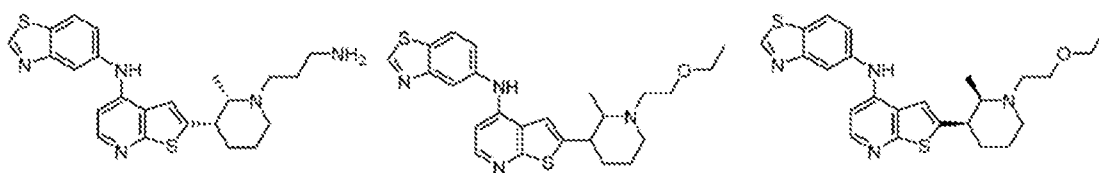
65



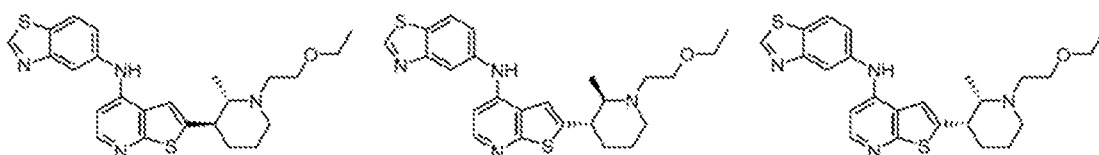
5



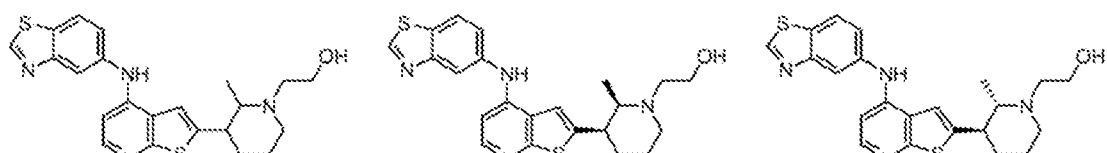
10



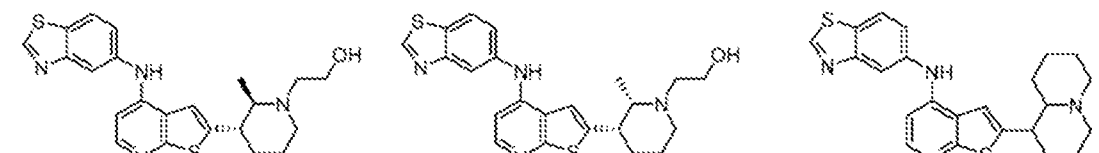
15



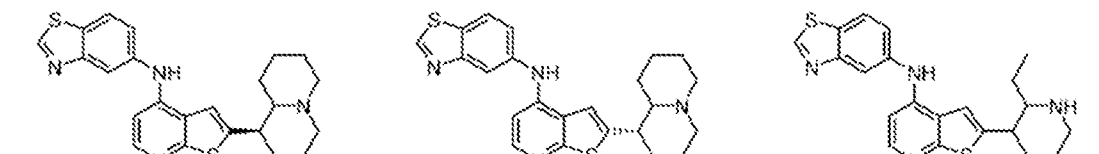
20



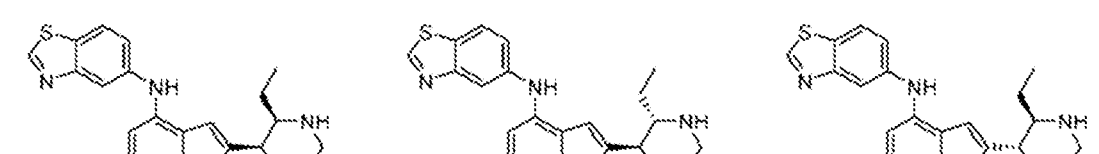
25



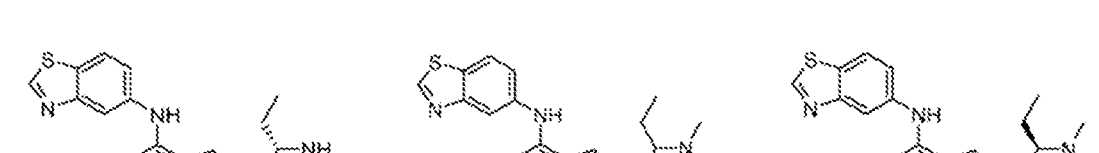
30



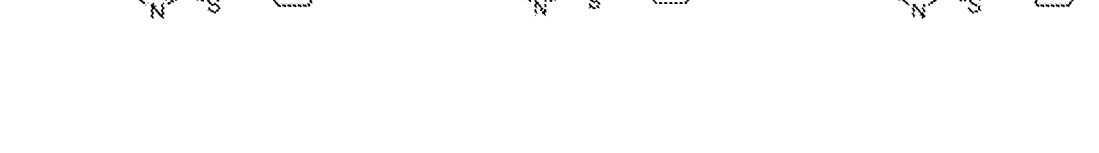
35



40



45



50

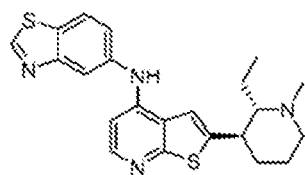


55

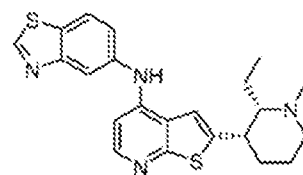
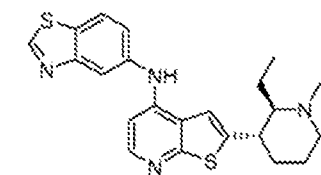
60

65

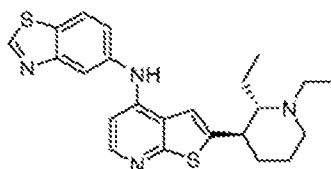
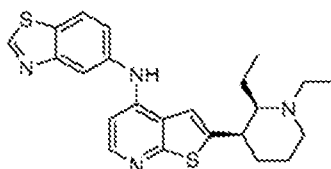
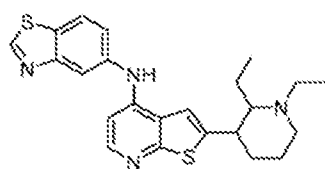
5



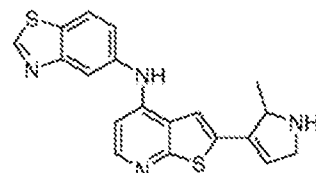
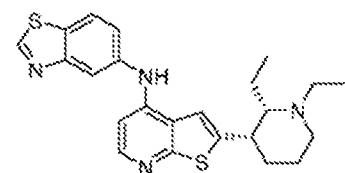
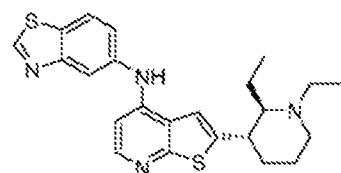
10



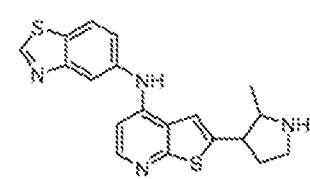
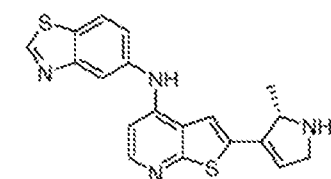
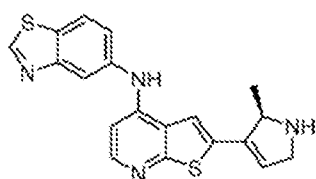
15



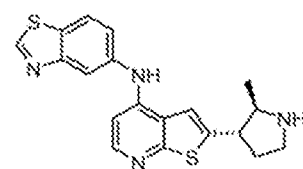
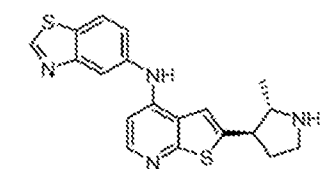
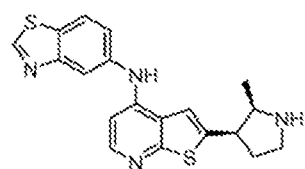
20



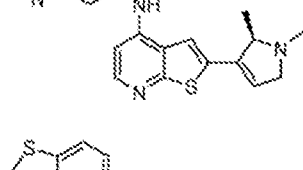
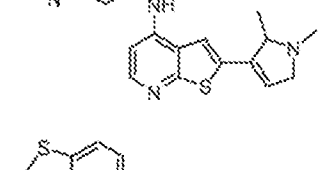
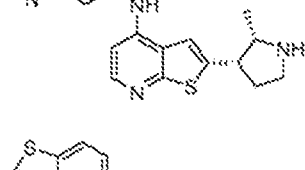
25



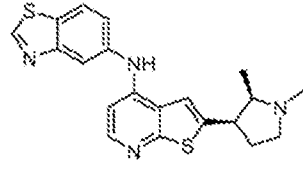
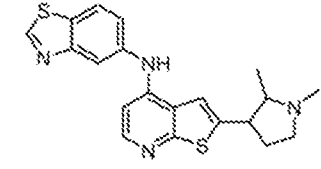
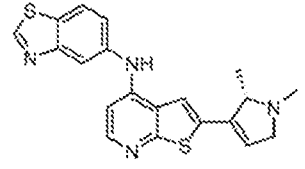
30



35



40



45



50

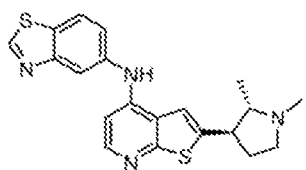


55

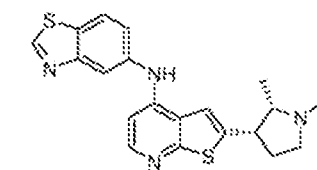
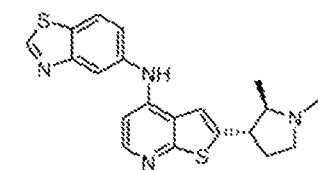
60

65

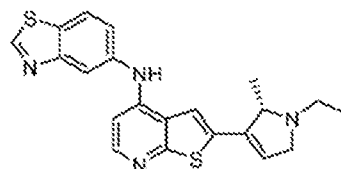
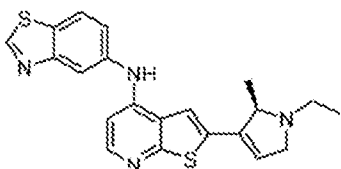
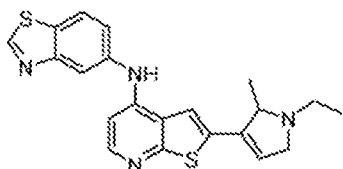
5



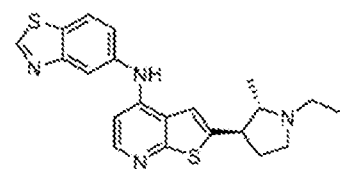
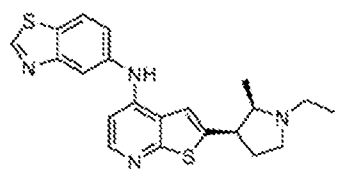
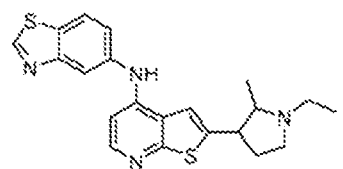
10



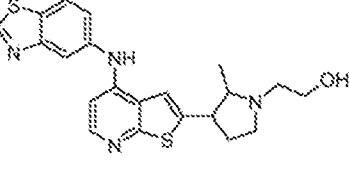
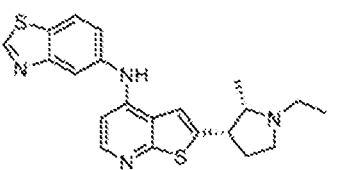
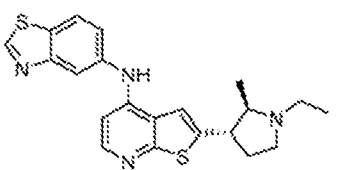
15



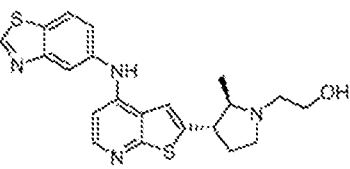
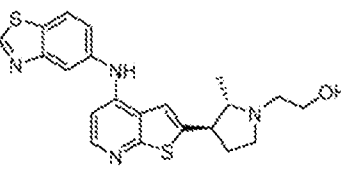
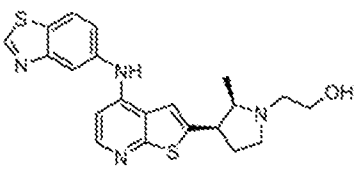
20



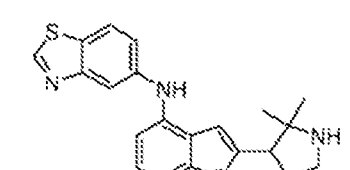
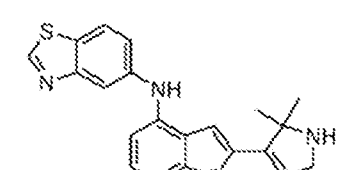
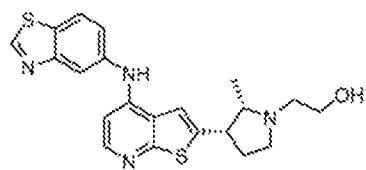
25



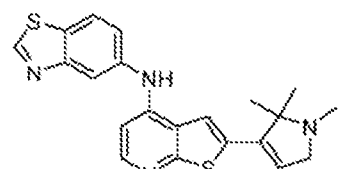
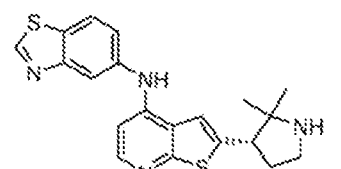
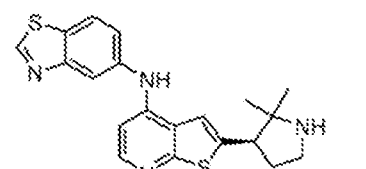
30



35



40



45



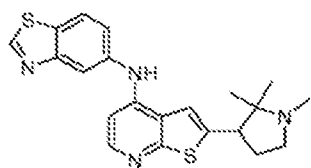
50

55

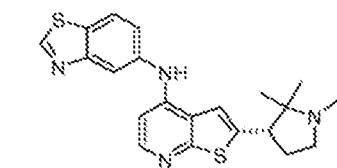
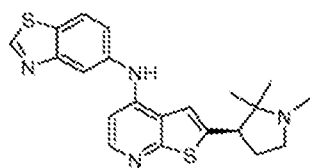
60

65

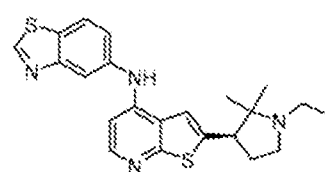
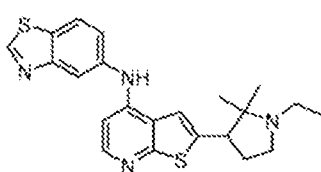
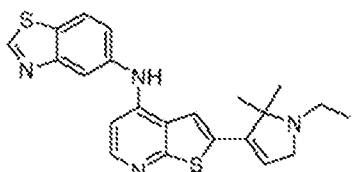
5



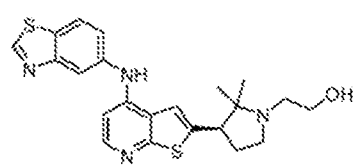
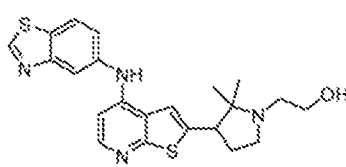
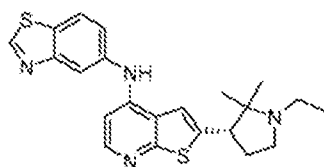
10



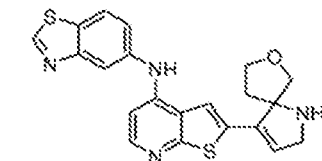
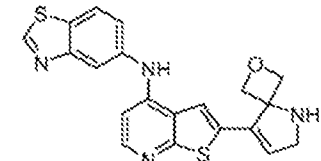
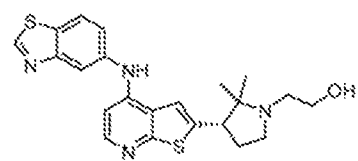
15



20

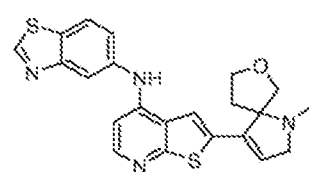
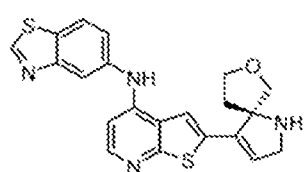
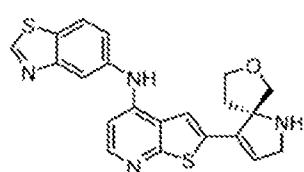


25



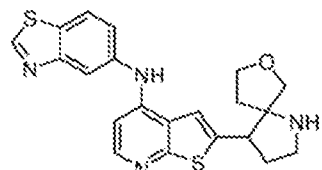
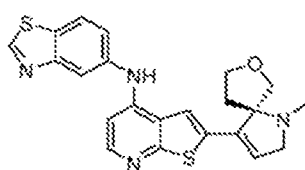
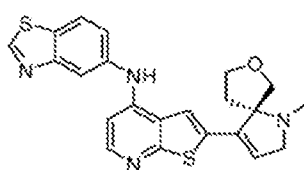
30

35

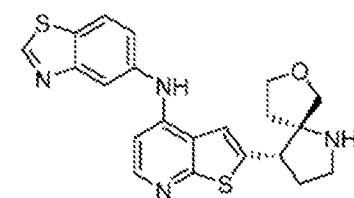
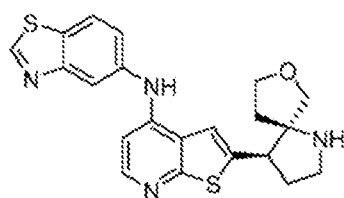
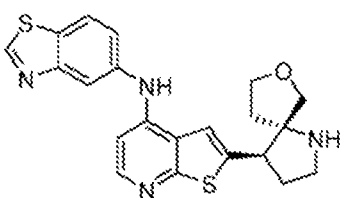


40

45



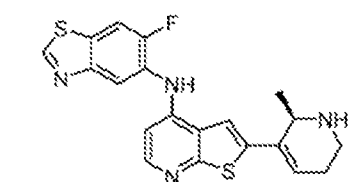
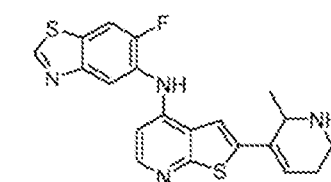
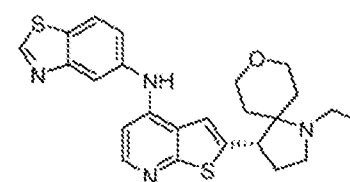
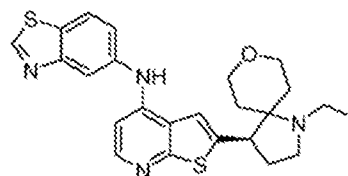
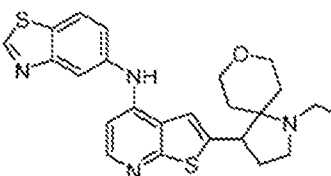
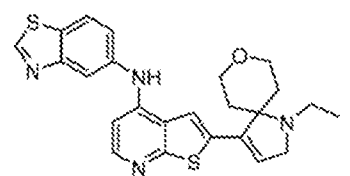
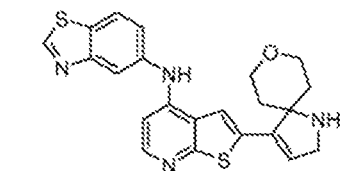
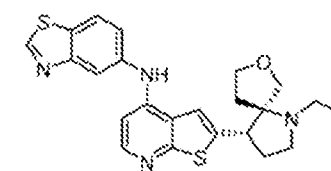
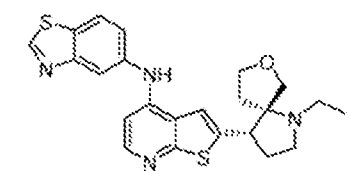
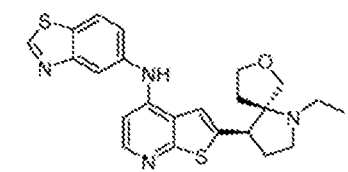
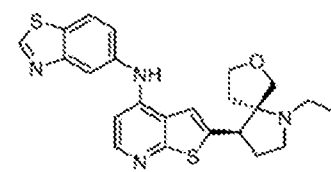
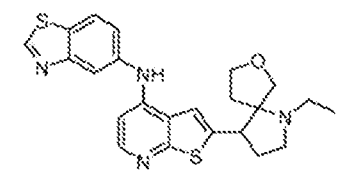
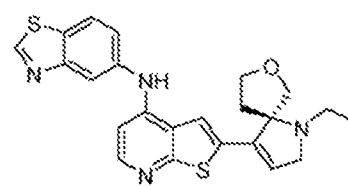
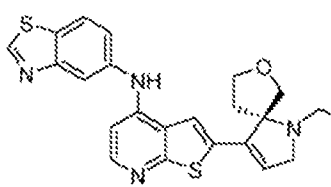
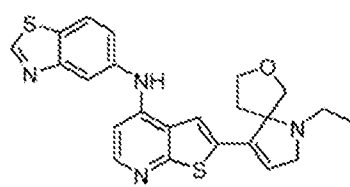
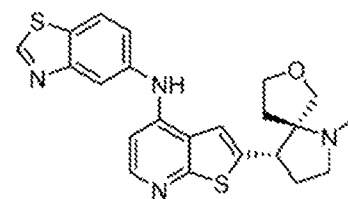
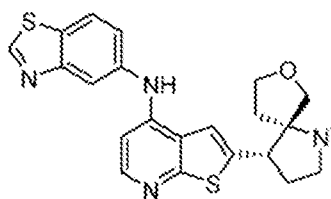
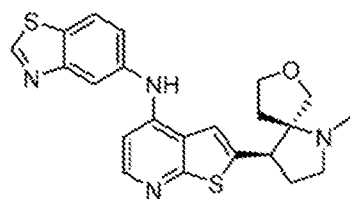
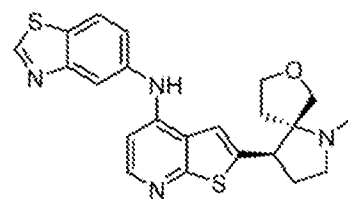
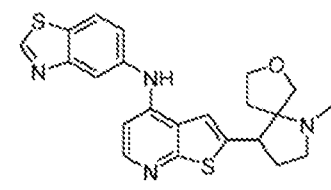
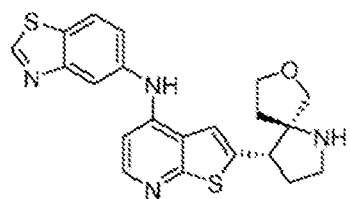
50



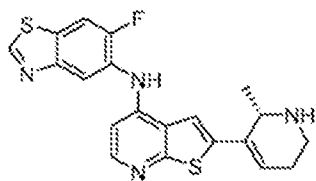
55

60

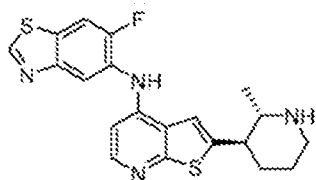
65



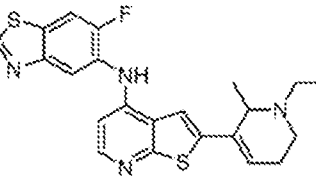
5



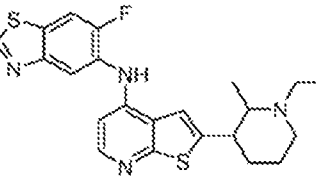
10



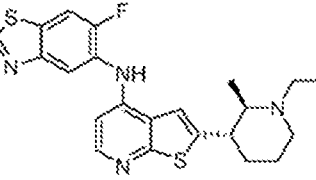
15



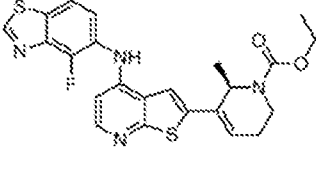
20



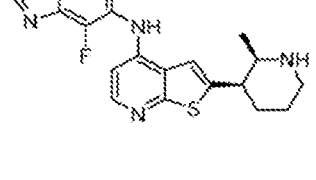
25



30



35



40



45



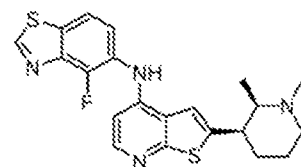
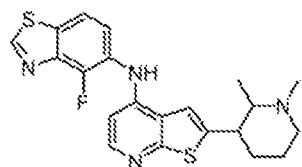
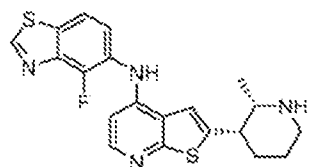
50

55

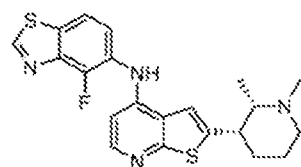
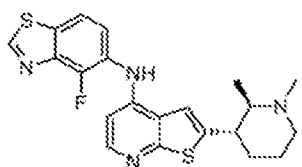
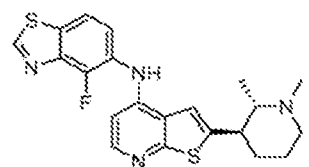
60

65

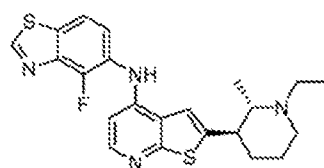
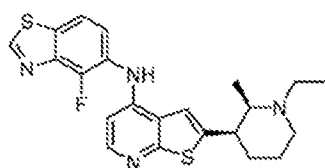
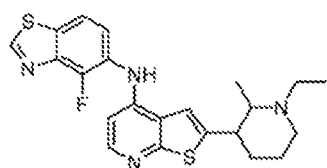
5



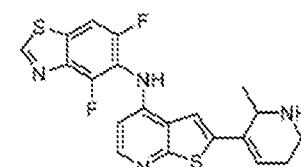
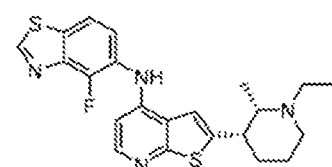
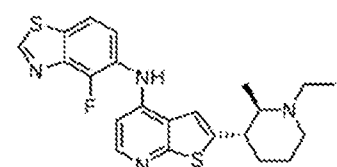
10



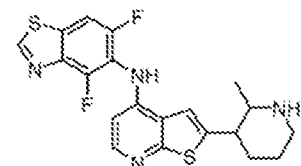
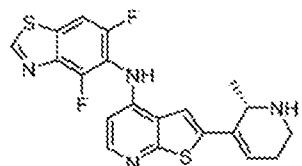
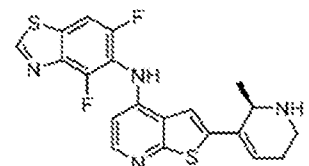
15



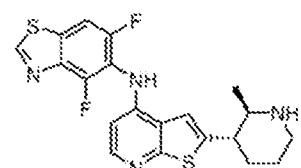
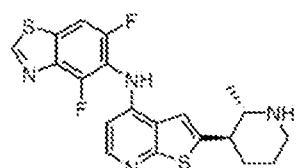
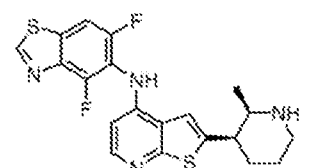
20



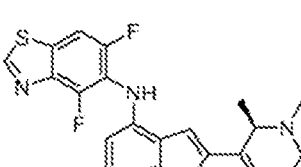
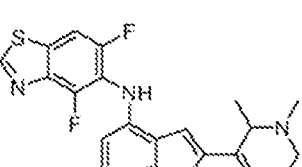
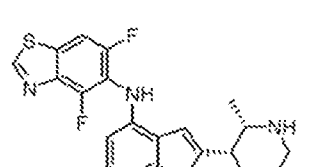
30



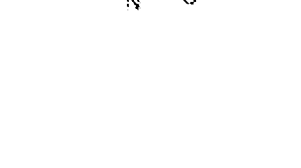
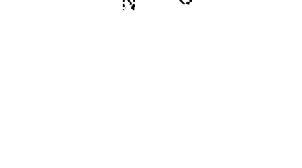
35



40



45



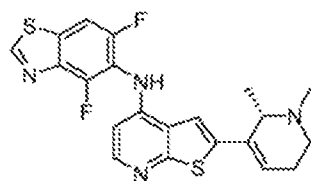
50

55

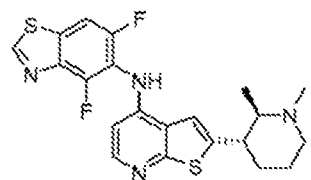
60

65

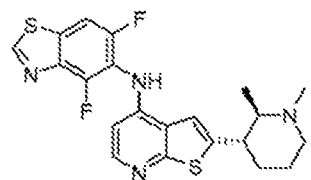
5



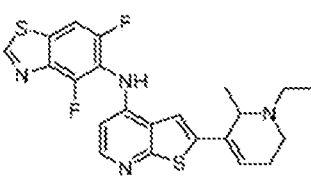
10



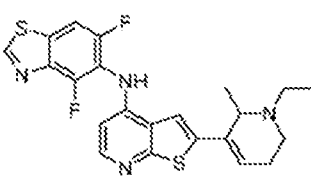
15



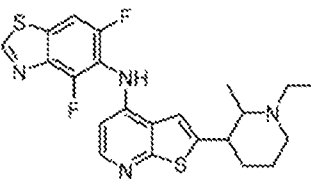
20



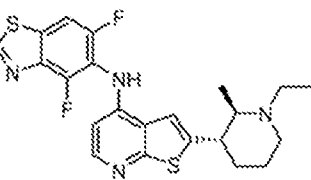
25



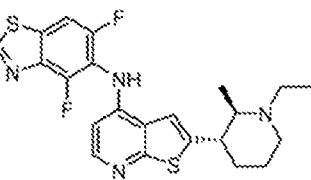
30



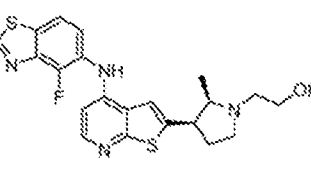
35



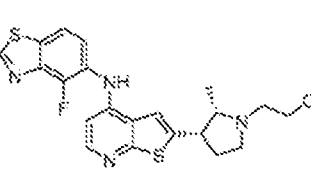
40



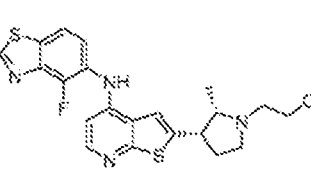
45



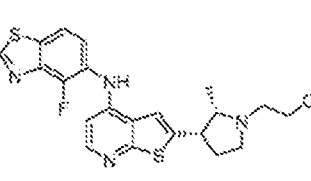
50



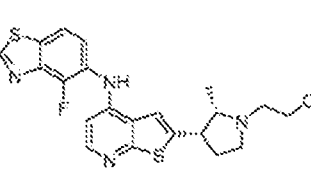
55

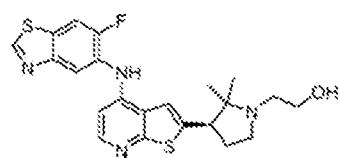
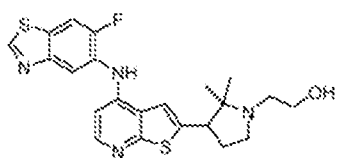
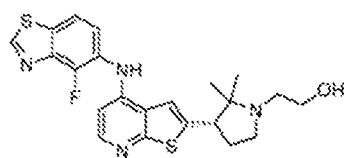
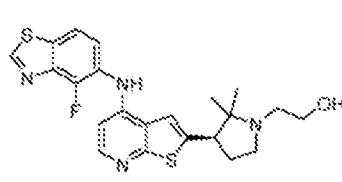
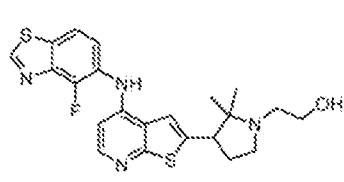
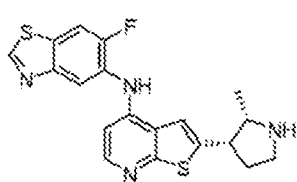
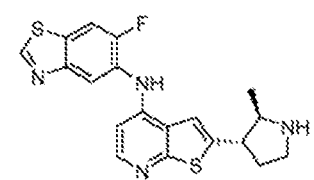
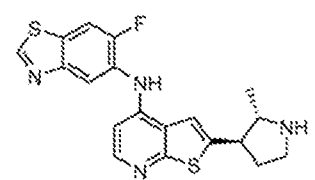
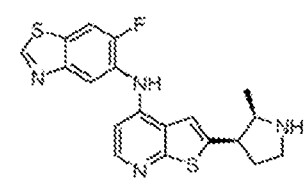
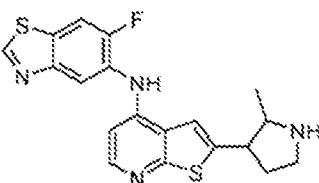
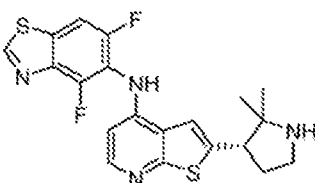
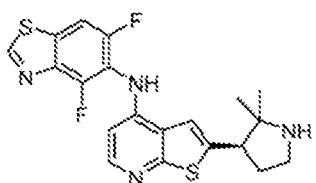
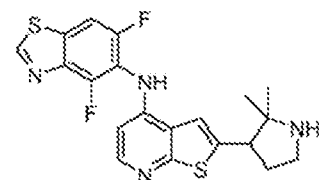
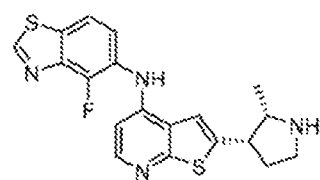
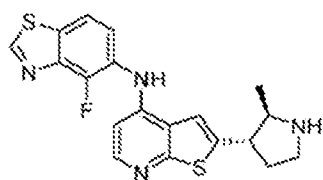
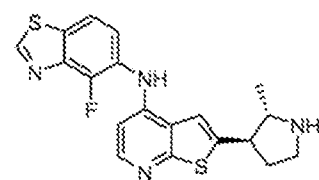
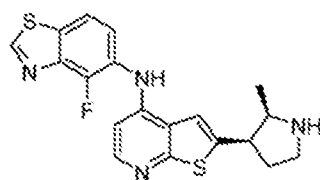
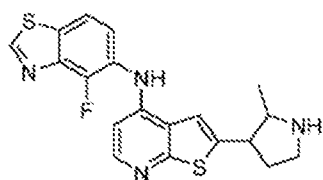
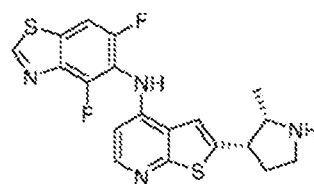
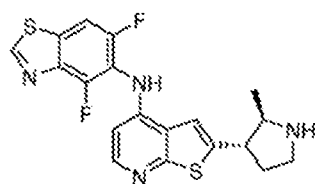
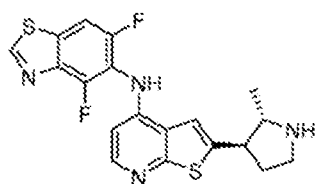


60

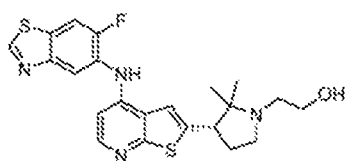


65

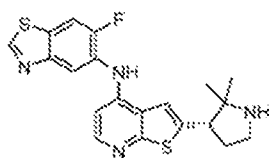




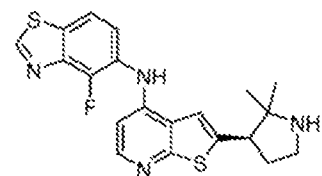
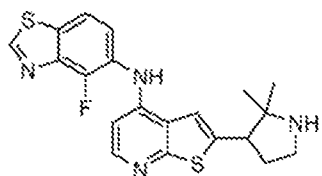
5



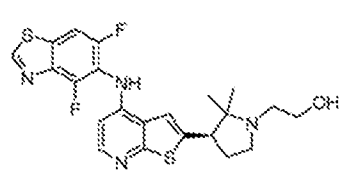
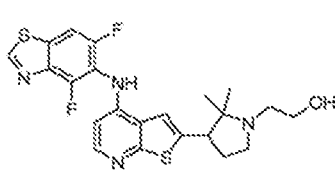
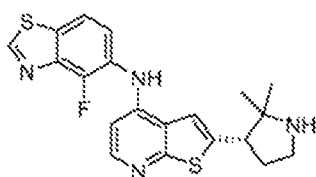
10



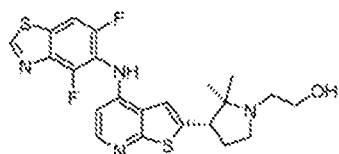
15



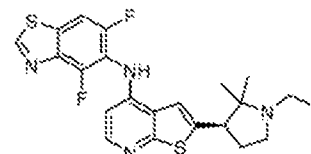
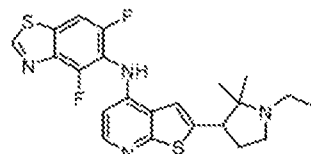
20



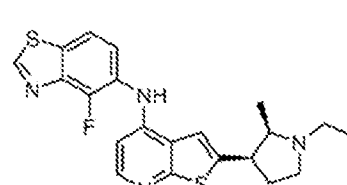
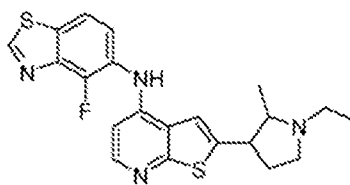
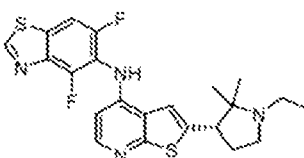
25



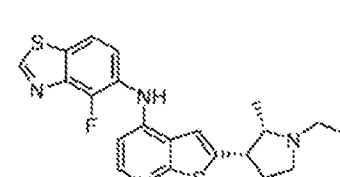
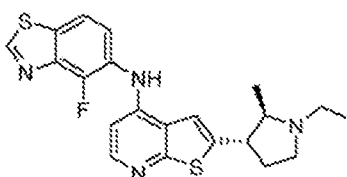
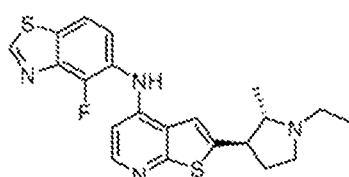
30



35

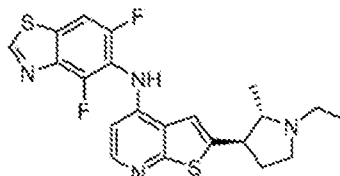
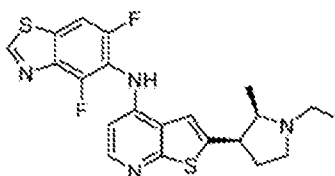
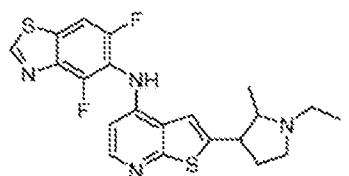


40



45

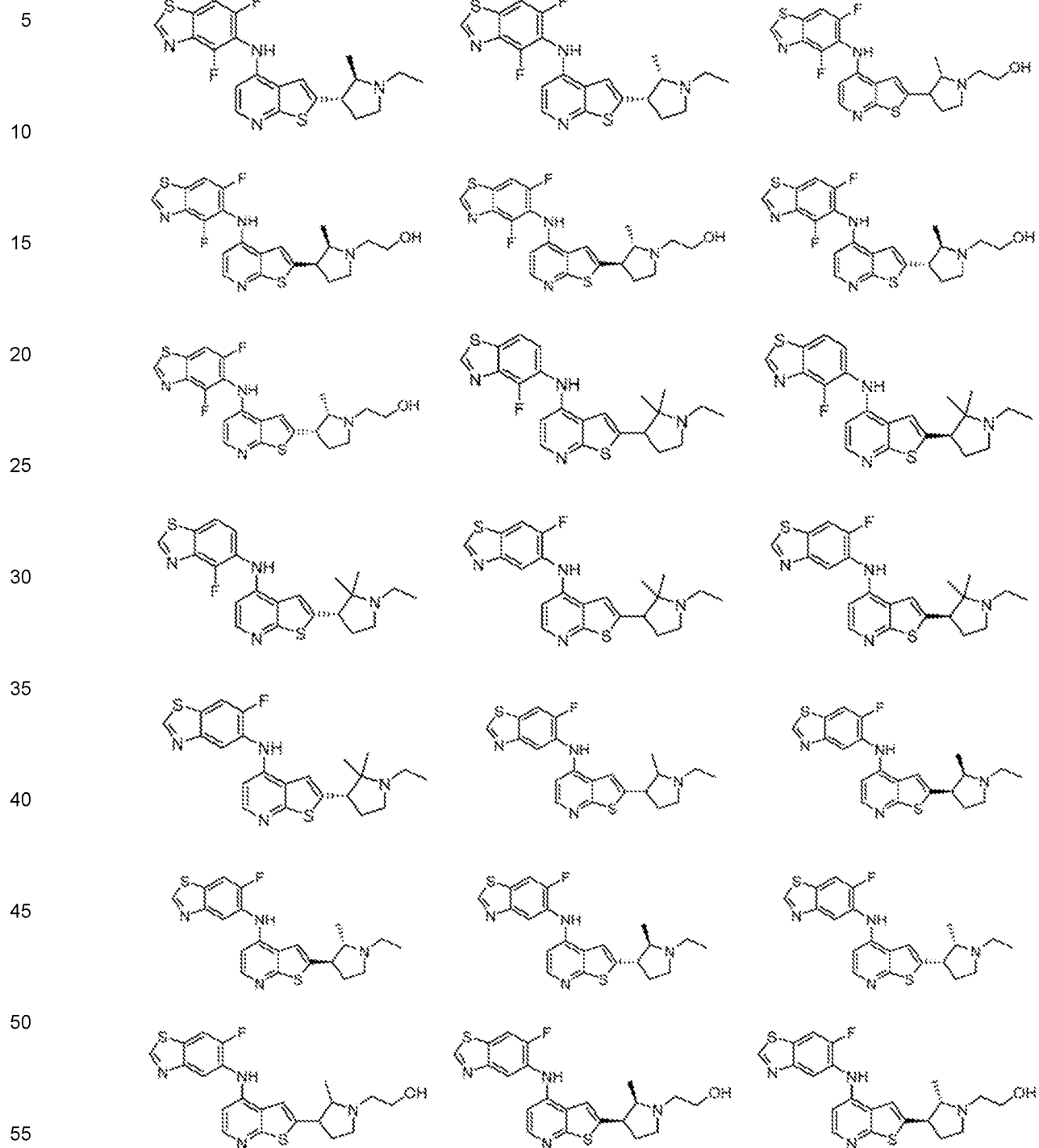
50

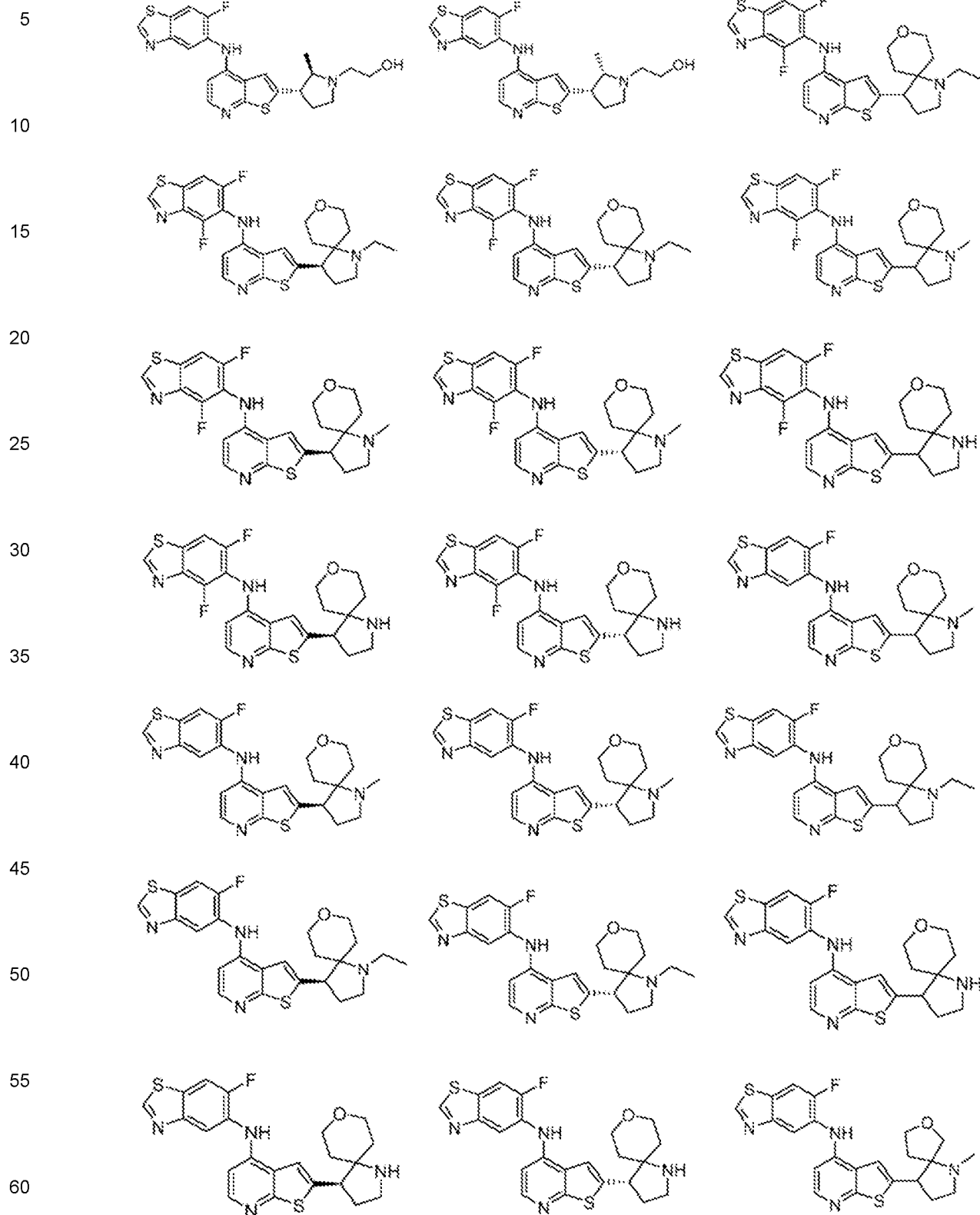


55

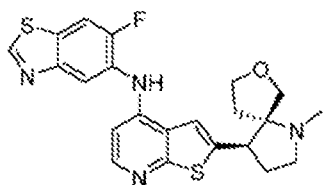
60

65

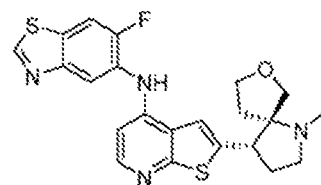
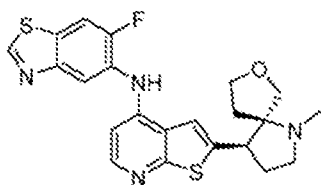




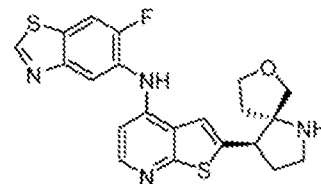
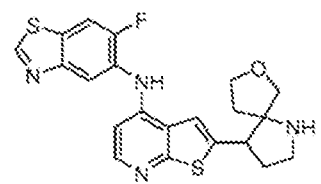
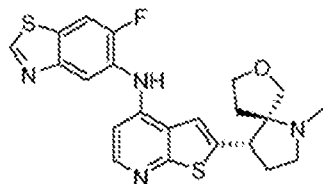
5



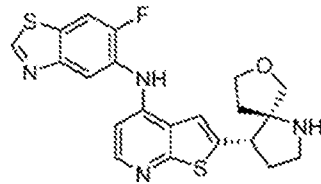
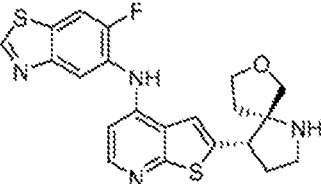
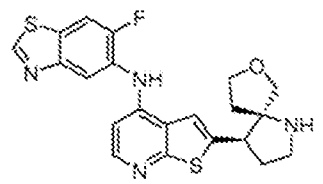
10



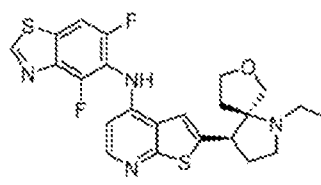
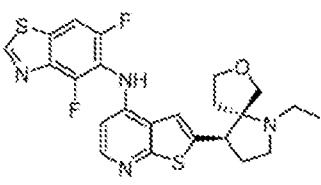
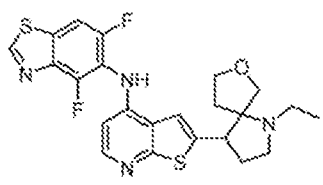
15



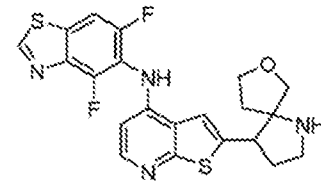
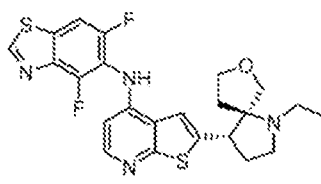
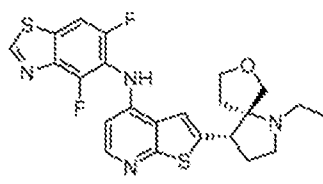
20



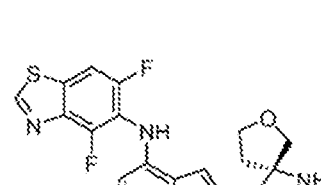
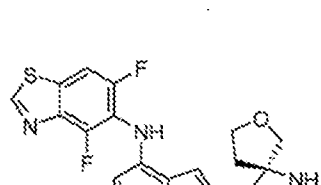
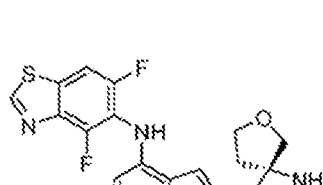
25



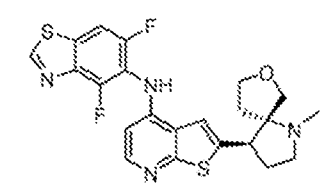
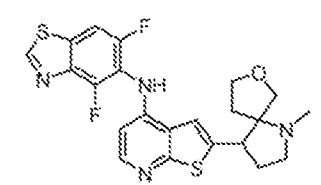
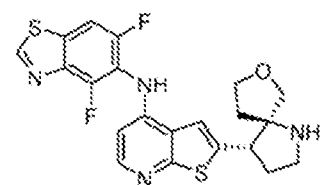
30



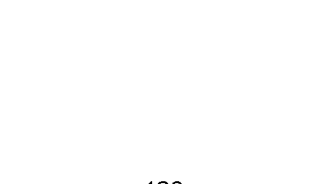
35



40



45



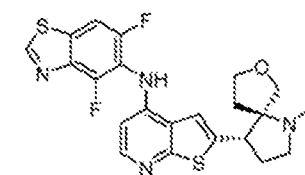
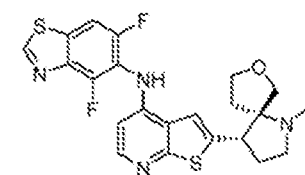
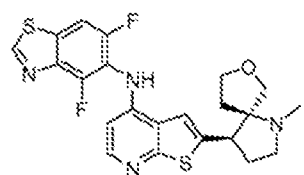
50

55

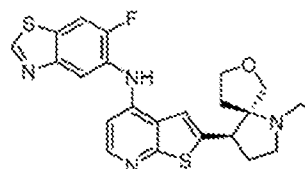
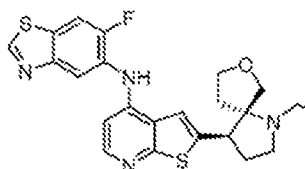
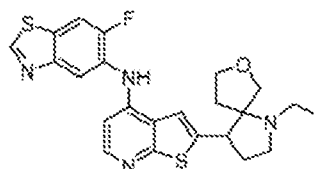
60

65

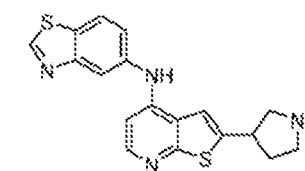
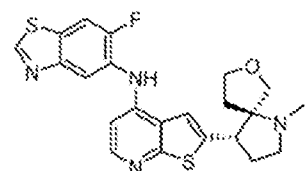
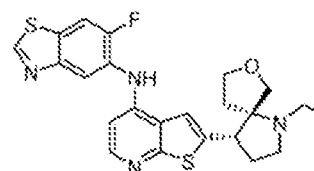
5



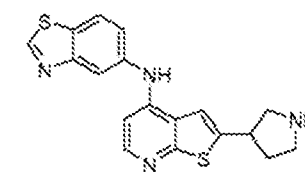
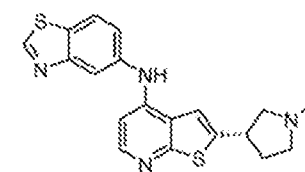
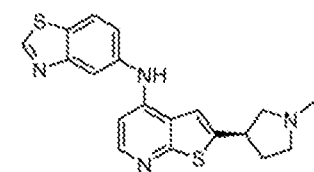
10



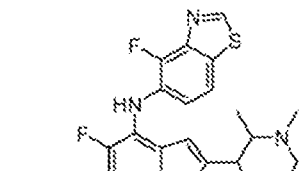
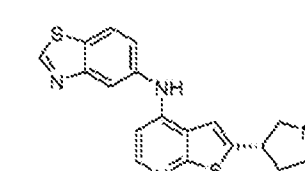
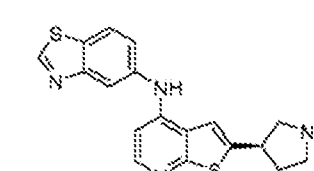
15



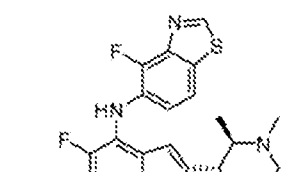
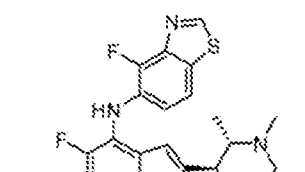
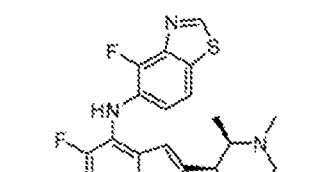
20



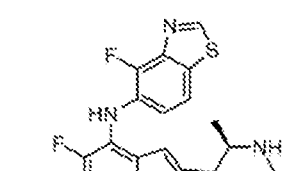
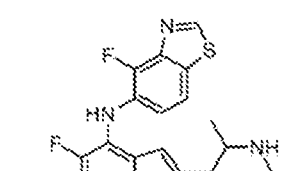
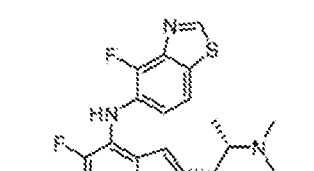
25



30



35



40



45



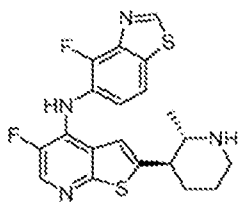
50

55

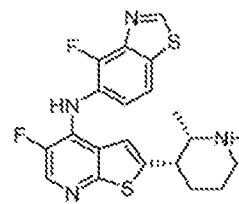
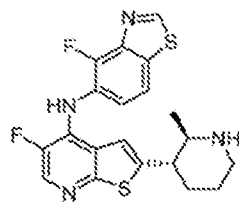
60

65

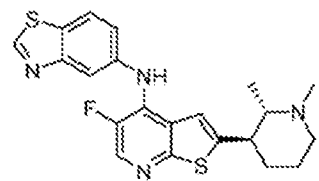
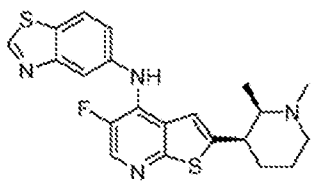
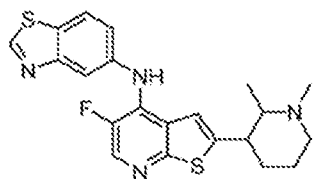
5



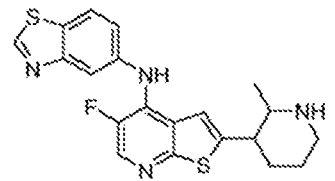
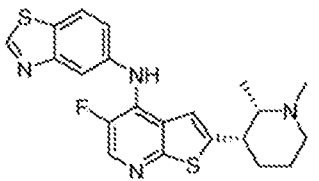
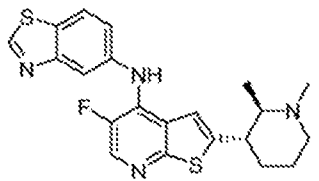
10



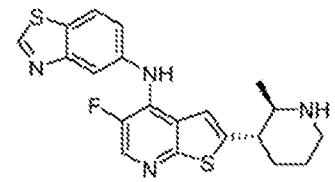
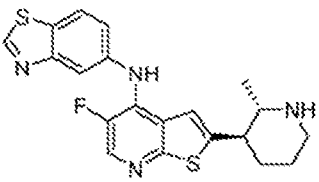
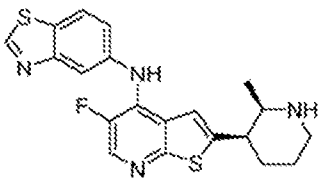
15



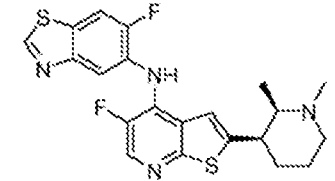
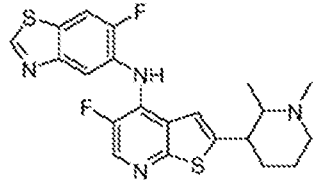
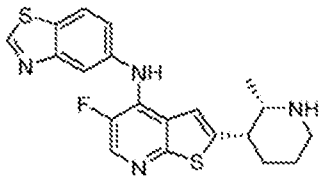
20



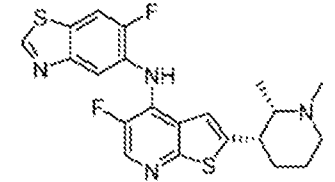
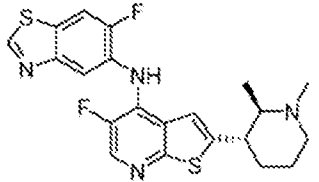
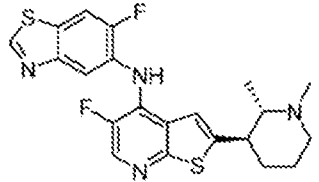
25



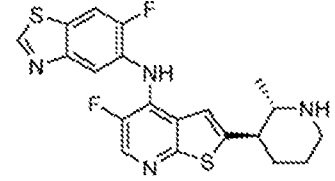
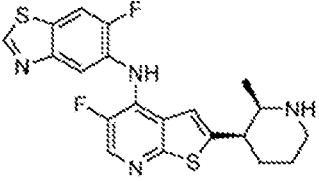
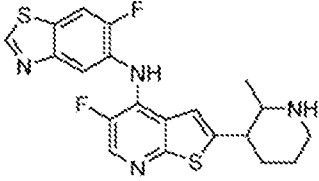
30



35



40



45

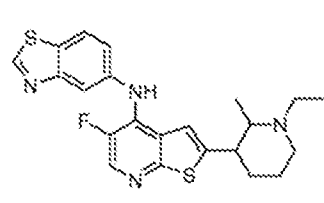
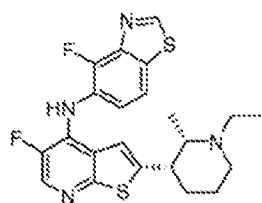
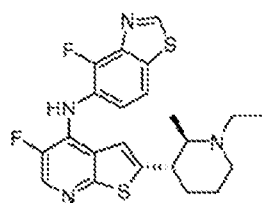
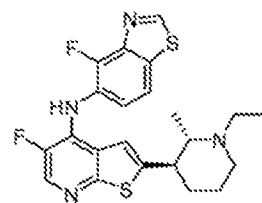
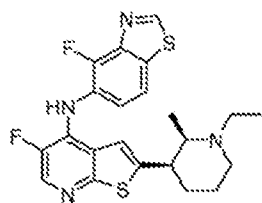
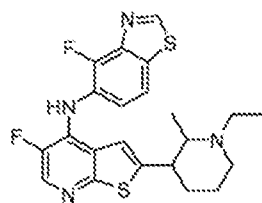
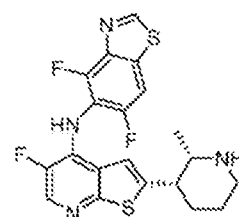
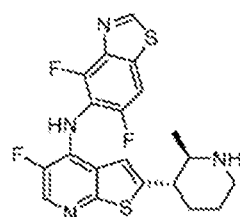
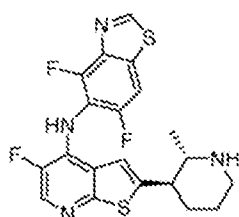
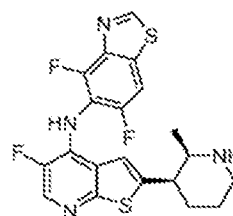
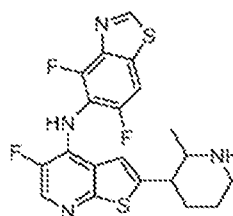
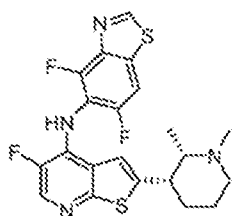
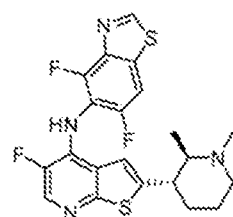
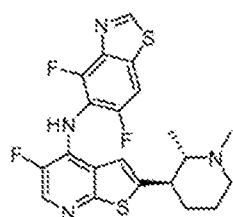
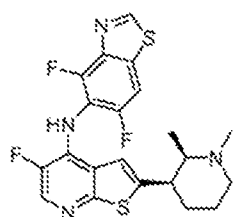
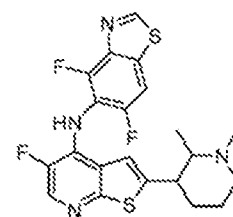
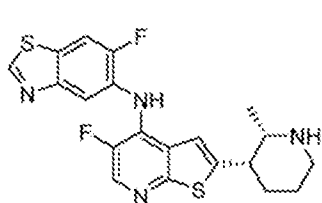
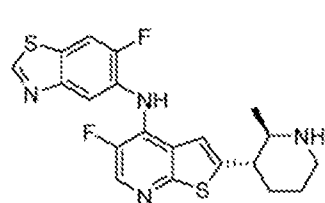


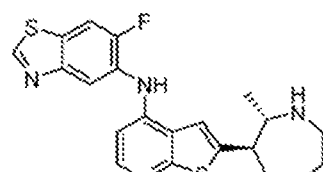
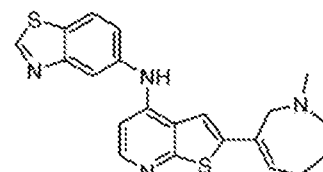
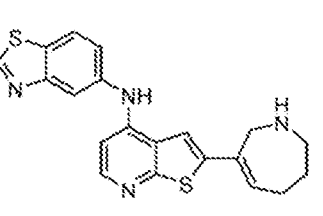
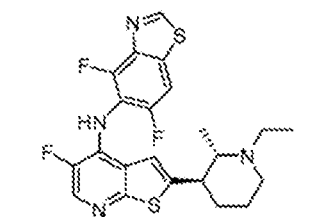
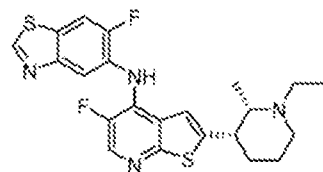
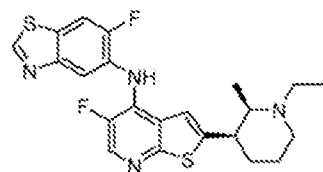
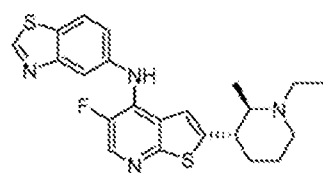
50

55

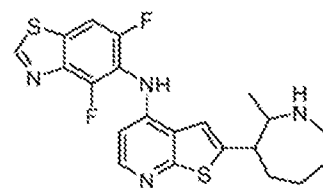
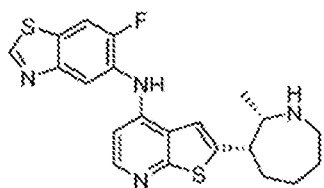
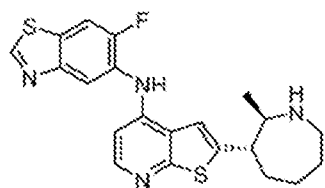
60

65

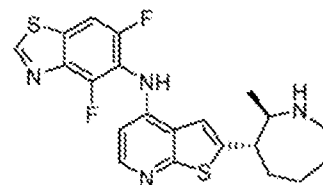
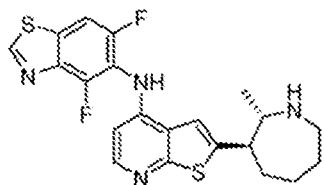
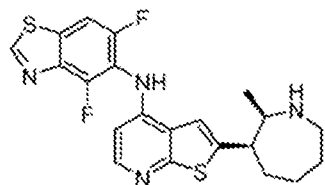




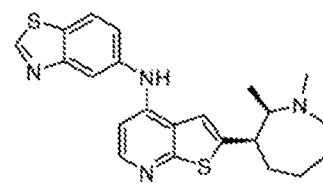
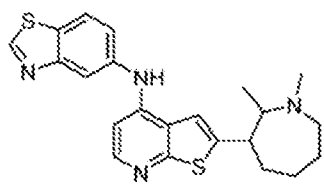
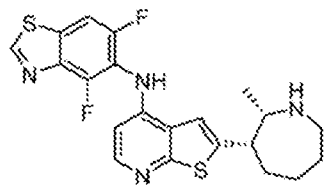
5



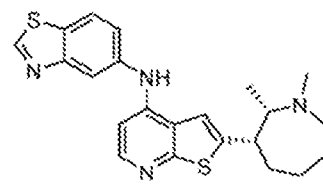
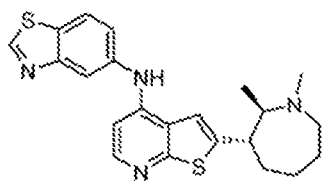
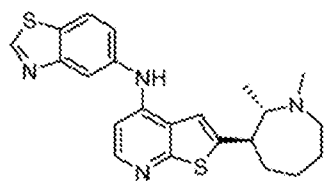
10



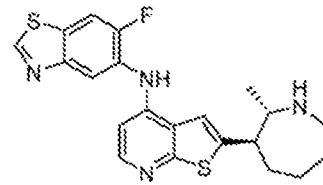
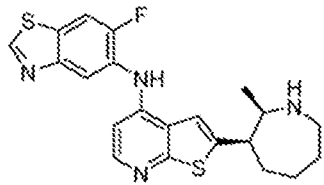
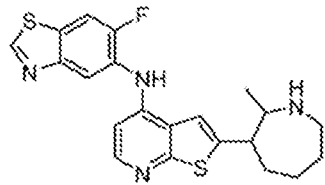
15



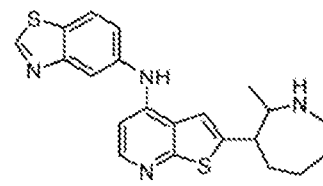
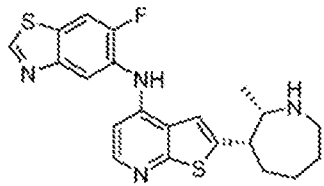
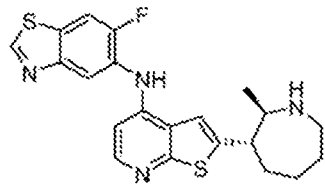
20



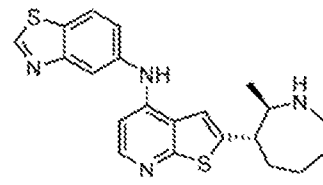
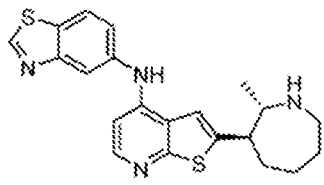
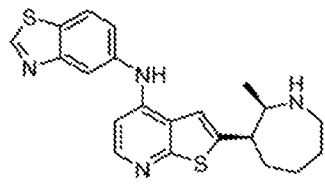
25



30



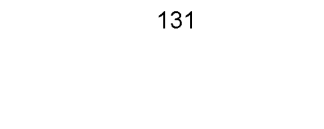
35



40



45

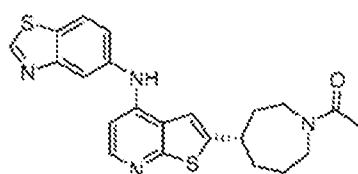
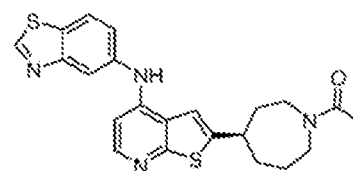
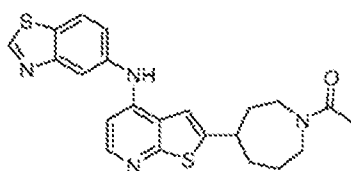
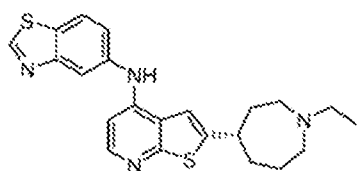
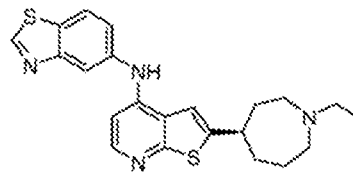
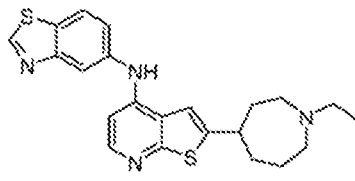
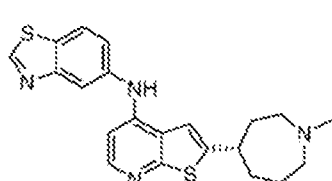
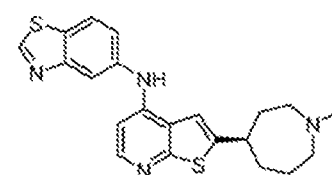
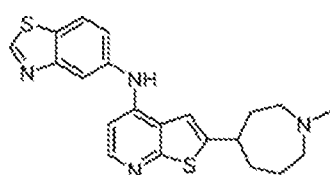
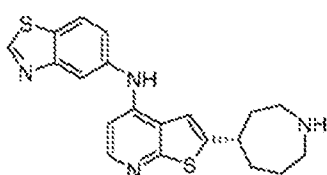
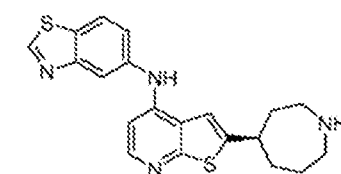
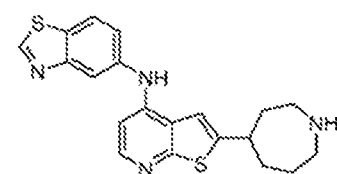
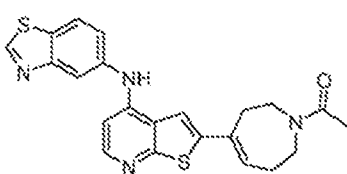
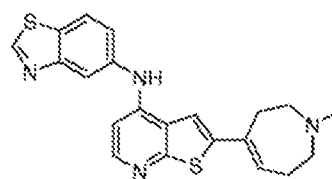
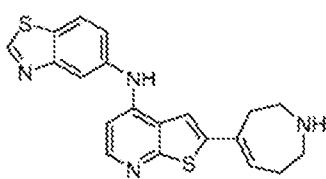
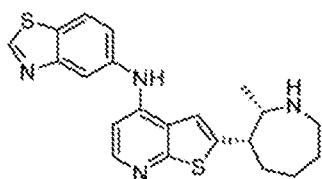


50

55

60

65



50 **[0329]** Forma de realización 137. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 65-136 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0330] Forma de realización 138. Un método para inhibir RIPK2 en una muestra biológica o en un paciente, que comprende poner en contacto la muestra biológica o administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de las Formas de realización 65-136, o una composición de la misma.

[0331] Forma de realización 139. Un método para tratar un trastorno mediado por RIPK2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de las Formas de realización 65-136, o una composición de la misma.

[0332] Forma de realización 140. El método de la forma de realización 139, en el que el trastorno mediado por RIPK2 es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con los receptores NOD2.

65 **[0333]** Forma de realización 141. El método de la forma de realización 140, en el que el trastorno inflamatorio se selecciona de inflamación crónica, sarcoidosis, artritis inflamatoria, enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.

[0334] Forma de realización 142. El método de las Formas de realización 140 o 141, en el que el trastorno inflamatorio es enfermedad inflamatoria intestinal.

5 **[0335]** Forma de realización 143. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 65-136, o una composición del mismo, para uso en medicina.

[0336] Forma de realización 144. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 65-136, o una composición del mismo, para inhibir RIPK2 en una muestra biológica o en un paciente

10

[0337] Forma de realización 145. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 65-136, o una composición del mismo, para tratar un trastorno mediado por RIPK2

15

[0338] Forma de realización 146. El uso de la forma de realización 145, en la que el trastorno mediado por RIPK2 es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con los receptores NOD2.

[0339] Forma de realización 147. El uso de la forma de realización 146, en la que el trastorno inflamatorio se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis inflamatoria, enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.

20

[0340] Forma de realización 148. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 65-136, o una composición del mismo, en la fabricación de un medicamento para inhibir RIPK2

25

[0341] Forma de realización 149. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 65-136, o una composición del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por RIPK2

[0342] Forma de realización 150. El uso de la forma de realización 149, en la que el trastorno mediado por RIPK2 es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con los receptores NOD2.

30

[0343] Forma de realización 151. El uso de la forma de realización 150, en la que el trastorno inflamatorio se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis inflamatoria, enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.

35

[0344] Forma de realización 152. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 65-101, 103-107, 109-116, 118-122 y 124-129, en el que p es 1, 2 o 3.

[0345] Forma de realización 153. El compuesto de la forma de realización 152, en el que p es 1

40

[0346] Forma de realización 154. El compuesto de la forma de realización 152, en el que p es 2

[0347] Forma de realización 155. El compuesto de la forma de realización 152, en el que p es 3

[0348] Forma de realización 156. El compuesto de la forma de realización 129, en el que R² es alifático C₁₋₆.

45

[0349] Forma de realización 157. El compuesto de la forma de realización 156, en el que R² es metilo o etilo.

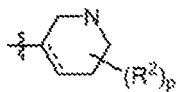
[0350] Forma de realización 158. El compuesto de la forma de realización 157, en el que R² es metilo

50

[0351] Forma de realización 159. El compuesto de la forma de realización 1 o la forma de realización 65, en el que R¹ es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que R¹ está sustituido con (R²)_p

55

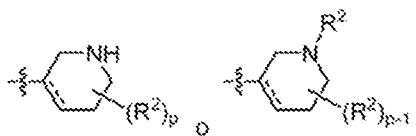
[0352] Forma de realización 160. El compuesto de la forma de realización 159, en el que R¹ es



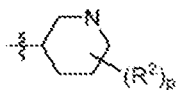
60

[0353] Forma de realización 161. El compuesto de la forma de realización 160, en el que R¹ es

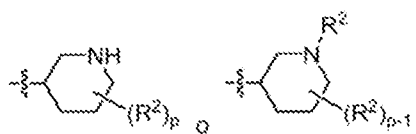
65



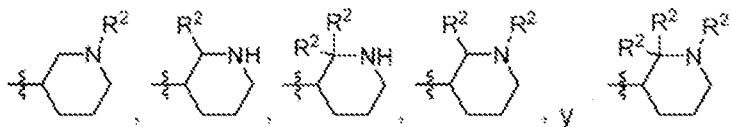
[0354] Forma de realización 162. El compuesto de la forma de realización 160, en el que R^1 es



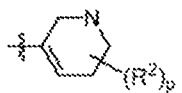
[0355] Forma de realización 163. El compuesto de la forma de realización 161 o la forma de realización 162, en el que R^1 es



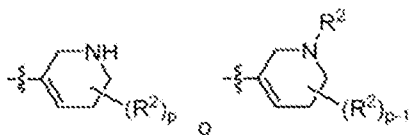
[0356] Forma de realización 164. El compuesto de la forma de realización 163, en el que R^1 se selecciona de



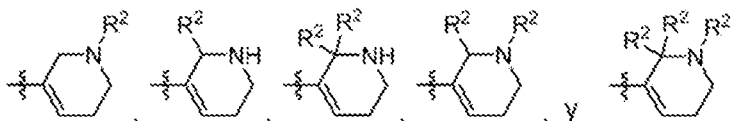
[0357] Forma de realización 165. El compuesto de la forma de realización 160, en el que R^1 es



[0358] Forma de realización 166. El compuesto de la forma de realización 161 o la forma de realización 165, en el que R^1 es



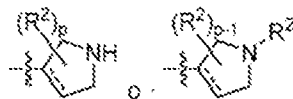
[0359] Forma de realización 167. El compuesto de la forma de realización 166, en el que R^1 se selecciona de



[0360] Forma de realización 168. El compuesto de la forma de realización 159, en el que R^1 es



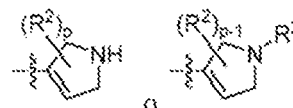
[0361] Forma de realización 169. El compuesto de la forma de realización 168, en el que R^1 es



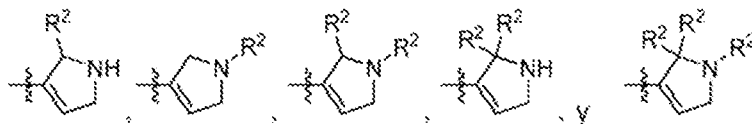
[0362] Forma de realización 170. El compuesto de la forma de realización 168, en el que R^1 es



[0363] Forma de realización 171. El compuesto de la forma de realización 169 o la forma de realización 170, en el que R^1 es



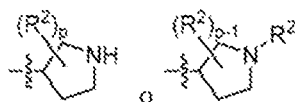
[0364] Forma de realización 172. El compuesto de la forma de realización 171, en el que R^1 se selecciona de



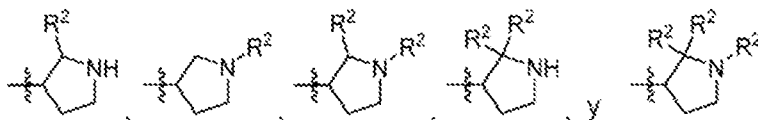
[0365] Forma de realización 173. El compuesto de la forma de realización 168, en el que R^1 es



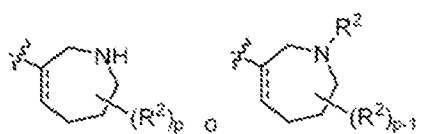
[0366] Forma de realización 174. El compuesto de la forma de realización 169 o la forma de realización 173, en el que R^1 es



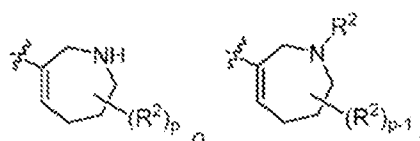
[0367] Forma de realización 175. El compuesto de la forma de realización 174, en el que R^1 se selecciona de



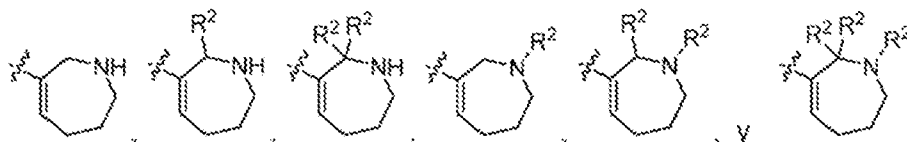
[0368] Forma de realización 176. El compuesto de la forma de realización 159, en el que R¹ es



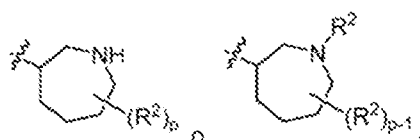
[0369] Forma de realización 177. El compuesto de la forma de realización 176, en el que R¹ es



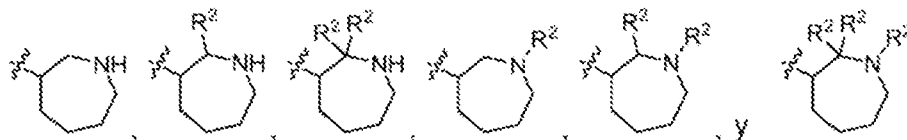
[0370] Forma de realización 178. El compuesto de la forma de realización 177, en el que R¹ se selecciona de



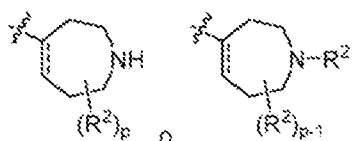
[0371] Forma de realización 179. El compuesto de la forma de realización 176, en el que R¹ es



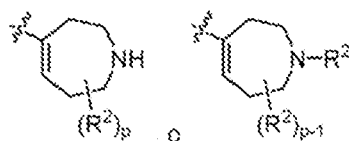
[0372] Forma de realización 180. El compuesto de la forma de realización 179, en el que R¹ se selecciona de



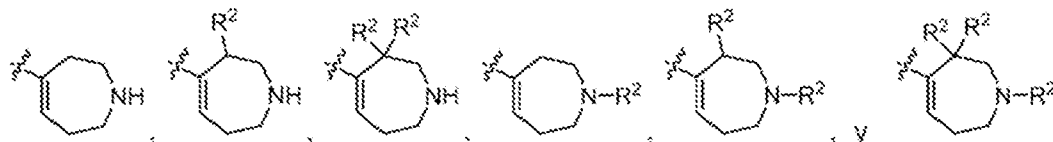
[0373] Forma de realización 181. El compuesto de la forma de realización 159, en el que R¹ es



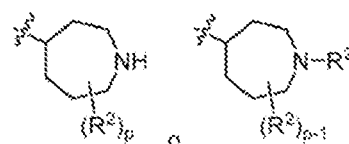
[0374] Forma de realización 182. El compuesto de la forma de realización 181, en el que R¹ es



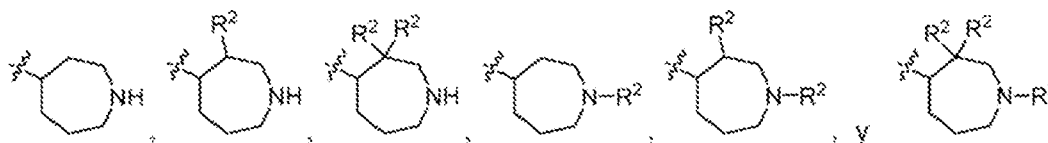
[0375] Forma de realización 183. El compuesto de la forma de realización 182, en el que R^1 se selecciona de



[0376] Forma de realización 184. El compuesto de la forma de realización 181, en el que R^1 es

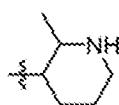


[0377] Forma de realización 185. El compuesto de la forma de realización 184, en el que R^1 se selecciona de

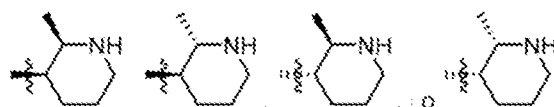


[0378] Forma de realización 186. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 159-185, en el que R^2 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[0379] Forma de realización 187. El compuesto de la forma de realización 159, en el que R^1 es

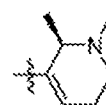
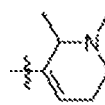
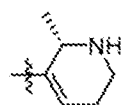
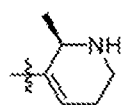
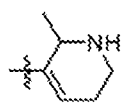


[0380] Forma de realización 188. El compuesto de la forma de realización 187, en el que R^1 es

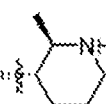
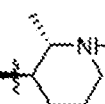
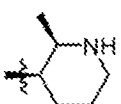
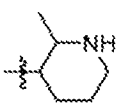
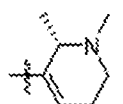


[0381] Forma de realización 189. El compuesto de la forma de realización 159, en el que R^1 se selecciona de

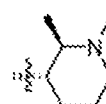
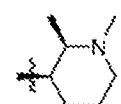
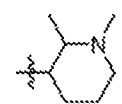
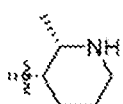
5



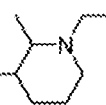
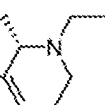
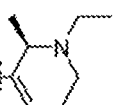
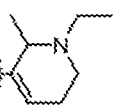
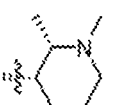
10



15



20



25

30

35

40

45

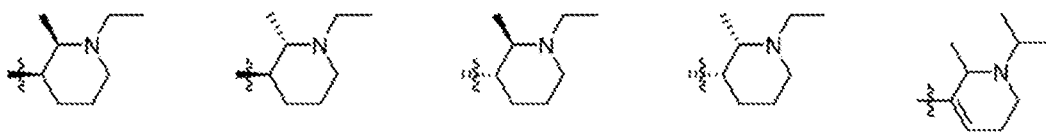
50

55

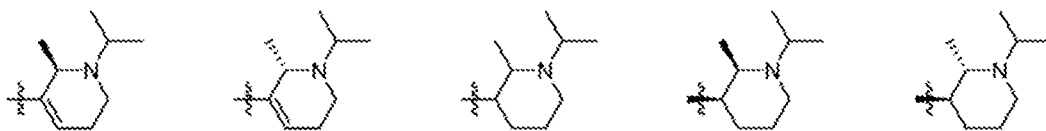
60

65

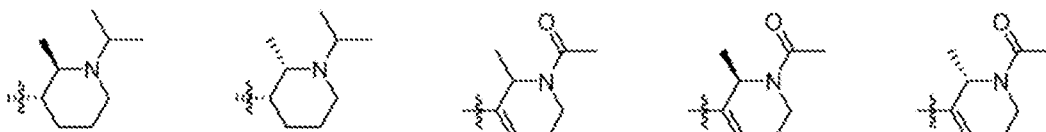
5



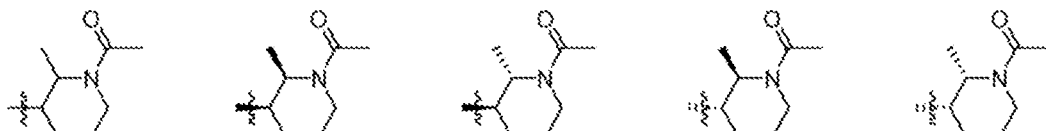
10



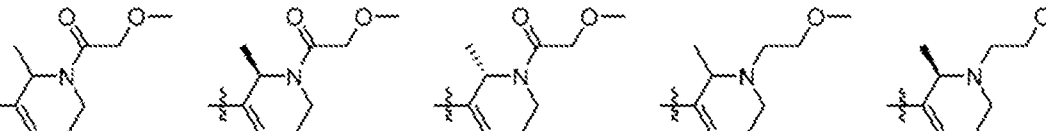
15



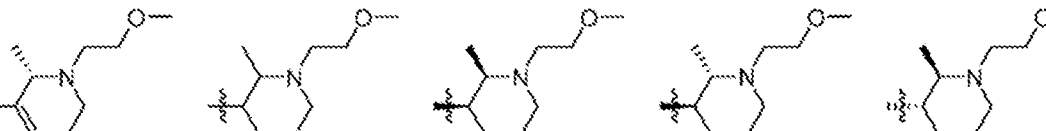
20



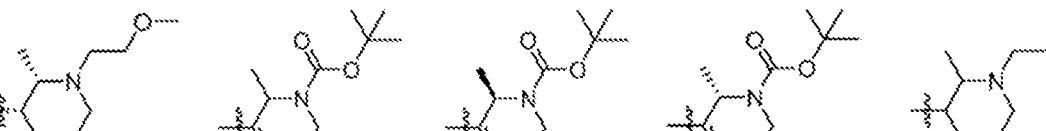
25



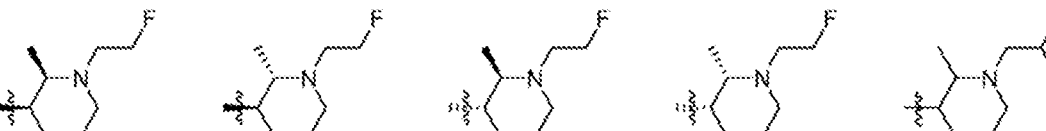
30



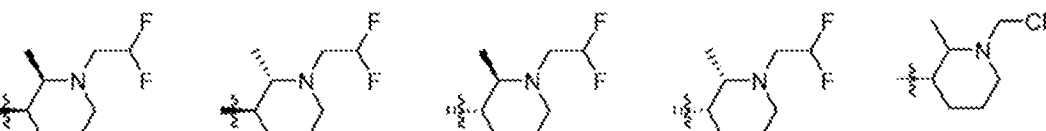
35



40



45



50

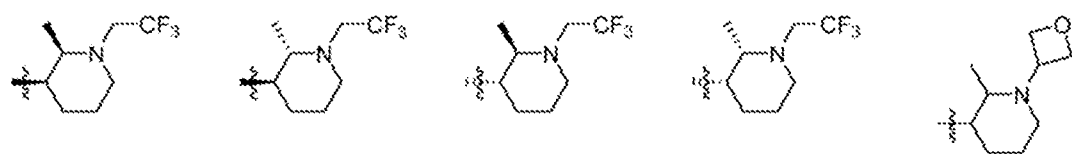


55

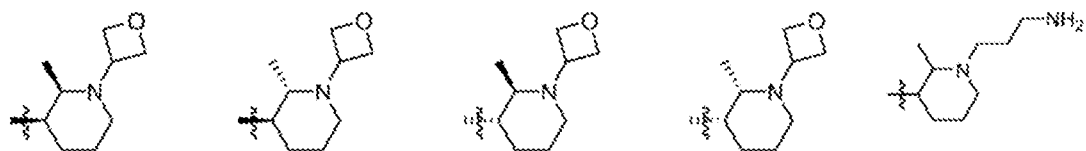
60

65

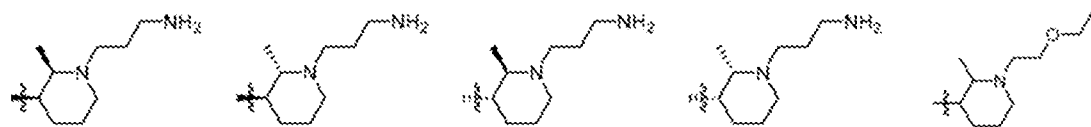
5



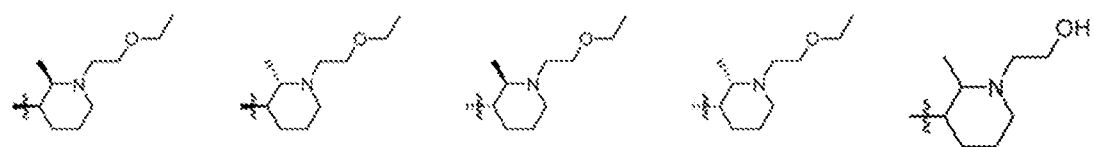
10



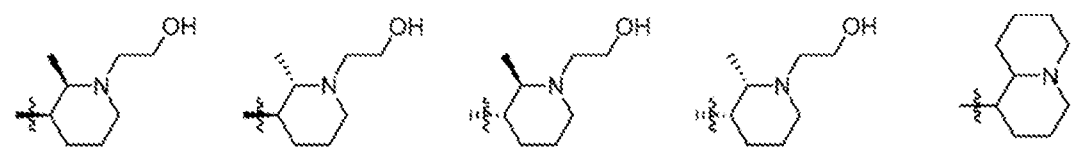
15



20

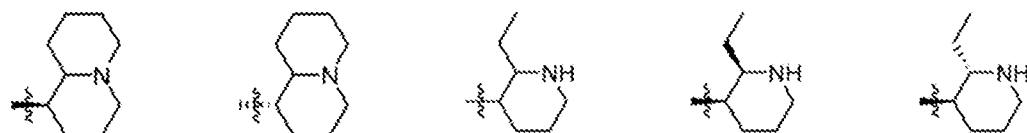


25

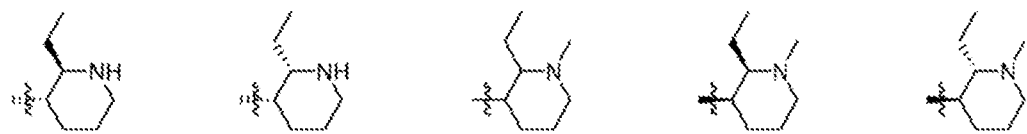


30

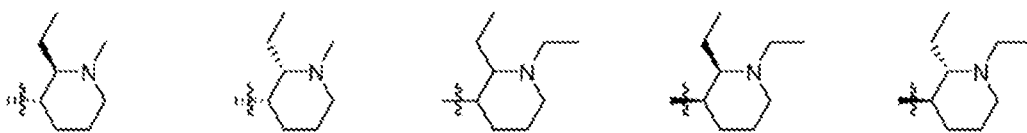
35



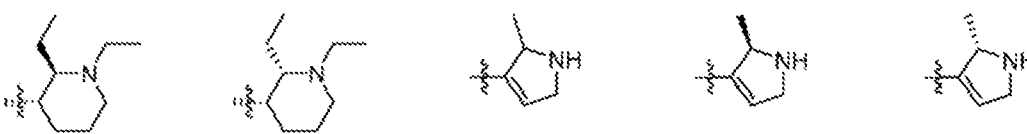
40



45



50

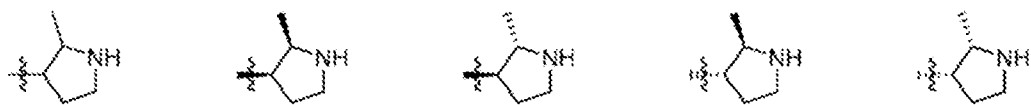


55

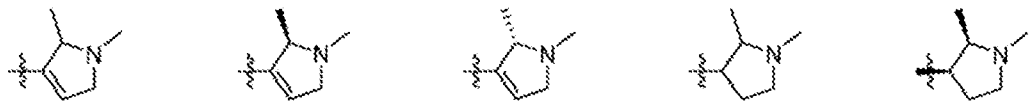
60

65

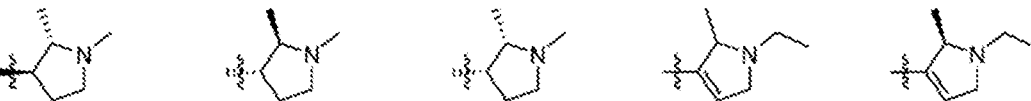
5



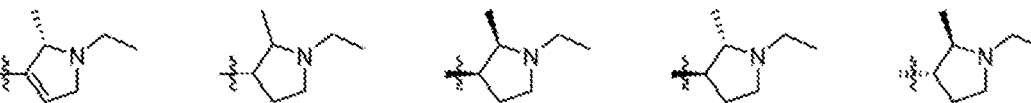
10



15



20



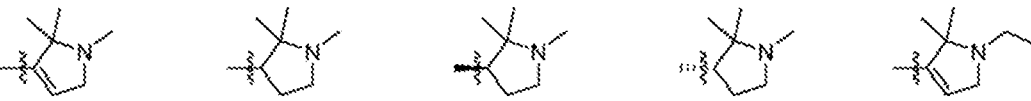
25



30



35



40



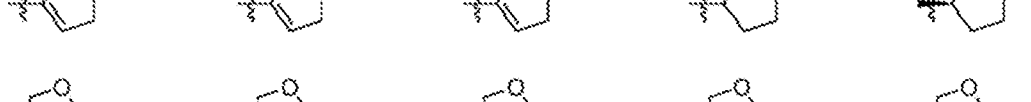
45



50



55



60



65

5



10



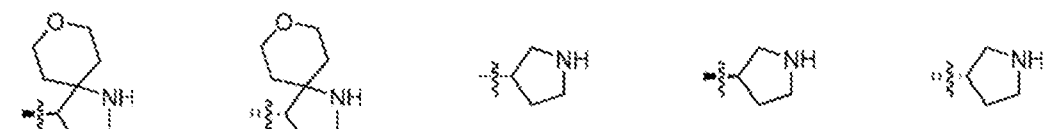
15



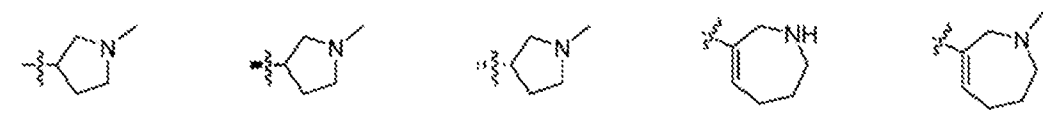
20



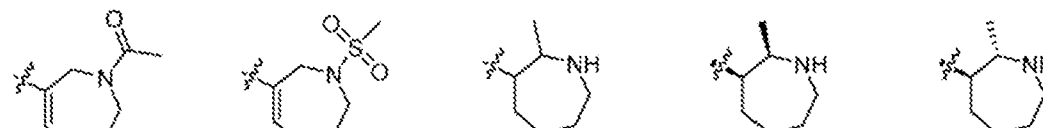
25



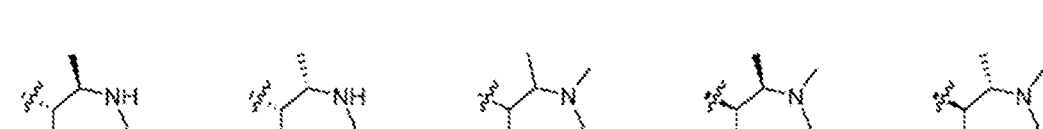
30



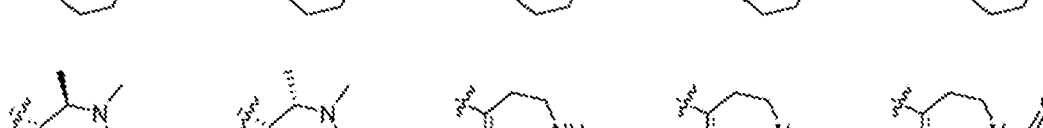
35



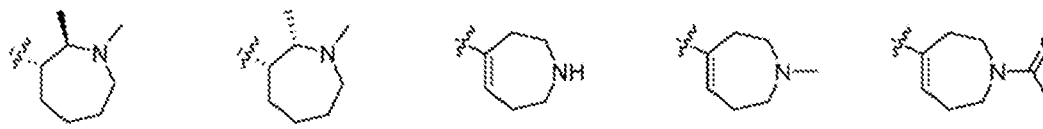
40



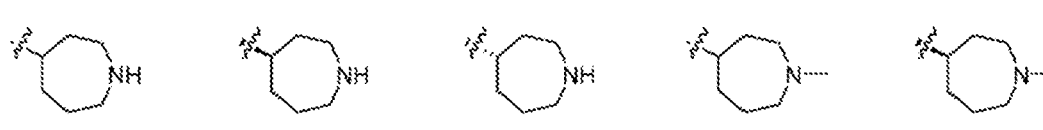
45



50

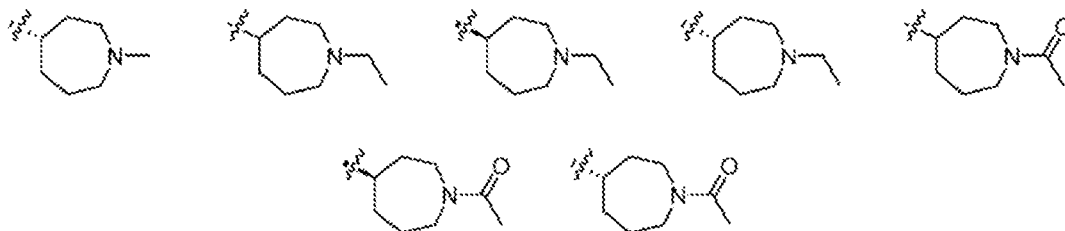


55

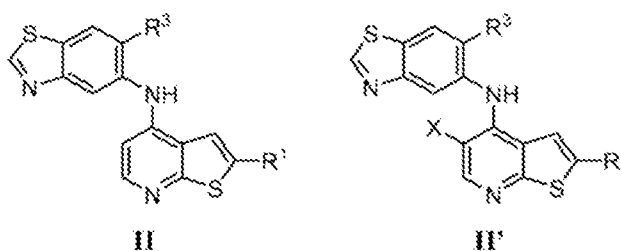


60

65

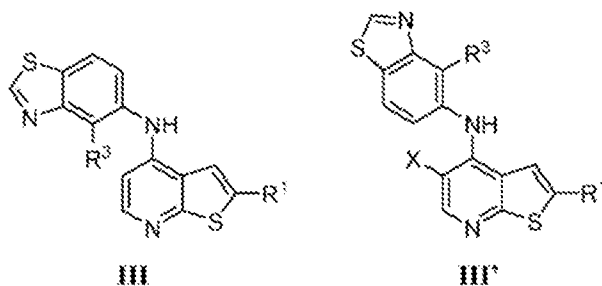


[0382] Forma de realización 190. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 159-189, en donde el compuesto es de Fórmula II o II':



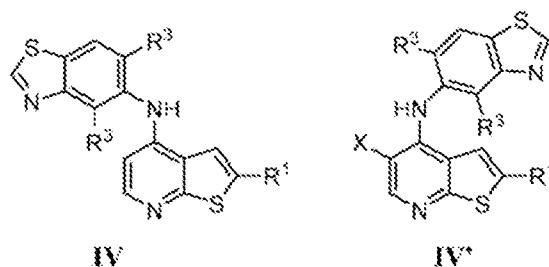
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

[0383] Forma de realización 191. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 159-189, en donde el compuesto es de Fórmula III o III':



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

[0384] Forma de realización 192. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 159-189, en donde el compuesto es de Fórmula IV o IV':



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

[0385] Forma de realización 193. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 159-192 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- [0386] Forma de realización 194. Un método para inhibir RIPK2 en una muestra biológica o en un paciente, que comprende poner en contacto la muestra biológica o administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las Formas de realización 159-192, o una composición de la misma.
- 5 [0387] Forma de realización 195. Un método para tratar un trastorno mediado por RIPK2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de las Formas de realización 159-192, o una composición de la misma.
- 10 [0388] Forma de realización 196. El método de la forma de realización 195, en el que el trastorno mediado por RIPK2 es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con los receptores NOD2.
- [0389] Forma de realización 197. El método de la forma de realización 196, en el que el trastorno inflamatorio se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis inflamatoria, enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.
- 15 [0390] Forma de realización 198. El método de las Formas de realización 196 o 197, en el que el trastorno inflamatorio es enfermedad inflamatoria intestinal.
- [0391] Forma de realización 199. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización 159-192, o una composición del mismo, para uso en medicina.
- 20 [0392] Forma de realización 200. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 159-192, o una composición del mismo, para inhibir RIPK2 en una muestra biológica o en un paciente
- 25 [0393] Forma de realización 201. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 159-192, o una composición del mismo, para tratar un trastorno mediado por RIPK2
- [0394] Forma de realización 202. El uso de la forma de realización 201, en la que el trastorno mediado por RIPK2 es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con los receptores NOD2.
- 30 [0395] Forma de realización 203. El uso de la forma de realización 202, en el que el trastorno inflamatorio se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis inflamatoria, enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.
- 35 [0396] Forma de realización 204. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 159-192, o una composición del mismo, en la fabricación de un medicamento para inhibir RIPK2
- [0397] Forma de realización 205. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 159-192, o una composición del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por RIPK2
- 40 [0398] Forma de realización 206. El uso de la forma de realización 205, en la que el trastorno mediado por RIPK2 es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con los receptores NOD2.
- [0399] Forma de realización 207. El uso de la forma de realización 206, en el que el trastorno inflamatorio se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis inflamatoria, enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.
- 45 [0400] Forma de realización 208. El compuesto de una cualquiera de las Formas de realización 159-192, en el que p es 1, 2 o 3.
- 50 [0401] Forma de realización 209. El compuesto de la forma de realización 208, en el que p es 1.
- [0402] Forma de realización 210. El compuesto de la forma de realización 208, en el que p es 2.
- 55 [0403] Forma de realización 211. El compuesto de la forma de realización 208, en el que p es 3.
- [0404] Forma de realización 212. El compuesto de la forma de realización 186, en el que R² es alifático C₁₋₆.
- [0405] Forma de realización 213. El compuesto de la forma de realización 212, en el que R² es metilo o etilo.
- 60 [0406] Forma de realización 214. El compuesto de la forma de realización 213, en el que R² es metilo.

EJEMPLIFICACIÓN

- 65 [0407] Las presentes enseñanzas incluyen descripciones proporcionadas en los Ejemplos que no pretenden limitar el alcance de ninguna reivindicación. A menos que se presente específicamente en tiempo pasado, la inclusión en los

Ejemplos no pretende implicar que los experimentos realmente se realizaron. Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar mejor las presentes enseñanzas. Los expertos en la técnica, a la luz de la presente solicitud, apreciarán que se pueden realizar muchos cambios en las formas de realización específicas que se proporcionan en el presente documento y aún obtener un resultado similar sin apartarse del espíritu y alcance de las presentes enseñanzas.

Tabla de abreviaturas

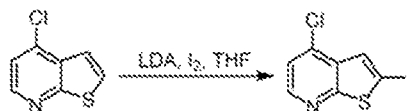
Abreviatura	Definición
"ACN" o "MeCN"	Acetonitrilo
"atm"	Atmósferas
"BINAP"	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
"Boc"	terc-butiloxycarbonilo
"Bpin"	Bis(pinacolato)diboro
"BzCl"	Cloruro de bencilo
"Cbz"	Carboxibencilo
"Reactivo de Comins"	N,N-bis(trifluorometilsulfonil)-5-cloro-2-piridilamina
"dba"	Dibencilidenacetona
"MCD"	Diclorometano
"DEA"	Dietanolamina
"DIEA"	Diisopropiletilamina
"DMF"	Dimetilformamida
"dppf"	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
"EA" o "EtOAc"	Acetato de etilo
"ESI"	Ionización por electropulverización
"EtOH"	Etanol
"G3-Bretphos Pd"	[(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) metanosulfonato metanosulfonato
"h"	Hora u horas
"HATU"	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
"Het"	heteroarilo
"HMDS"	Bis(trimetilsilil)amida
"HPLC"	Cromatografía líquida de alta presión.
"Hz"	Hercios
"i-PrOH"	isopropanol
"CLEM"	Cromatografía líquida espectrometría de masas.
"LDA"	Diisopropilamida de litio
"MeOH"	Metanol
"RMN"	Resonancia magnética nuclear
"OBD"	Densidad óptima del lecho
"PE"	éter de petróleo
"p-TSA"	ácido p-toluenosulfónico
"Py"	piridina
"Rockphos"	2-di(terc-butil)fosfino-2',4',6'-triisopropil-3-metoxi-6-metilbifenilo
"ta"	Temperatura ambiente
"SFC"	Cromatografía de fluidos supercríticos
"t-BuBretphos"	2-(di-terc-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo
"TEA"	triethylamina
"Tf"	Triflato (trifluorometanosulfonato)
"TFA"	Ácido trifluoroacético
"THF"	Tetrahidrofurano
"THP"	Tetrahidropirano
"TLC"	Cromatografía de capa fina
"TMS"	Trimetilsililo

Ejemplos sintéticos

[0408] Como se representa en los ejemplos siguientes, en determinadas formas de realización ejemplares, los compuestos se preparan según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por un experto en la técnica, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

Síntesis de 4-cloro-2-yodotieno[2,3-b]piridina

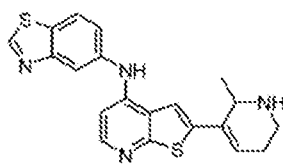
[0409]



[0410] Se disolvió 4-clorotieno[2,3-b]piridina (290 mg, 1,710 mmol, 1,00 equiv.) en THF (8 mL) y se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (1,3 ml, 2,560 mmol, 1,50 equiv.) a -78 °C. bajo atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, seguido de la adición de yodo (456 mg, 1,800 mmol, 1,05 equiv.) en 5 ml de THF a -78 °C. La temperatura de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La solución de reacción se inactivó con NH₄Cl (acuoso) (20 mL) y se extrajo con EA (4 x 50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 4-cloro-2-yodo-tieno[2,3-b]piridina (470 mg, 93 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 296 [M+H]⁺.

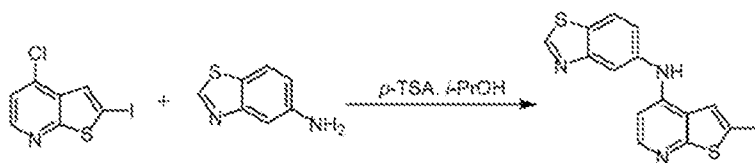
Ejemplo 1: Síntesis de N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0411]



Paso 1

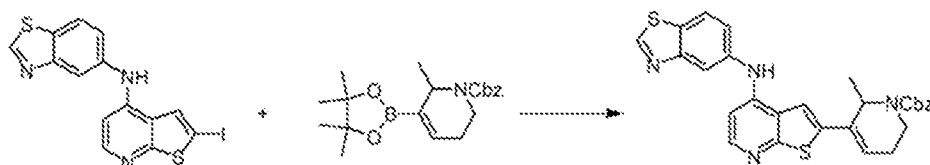
[0412]



[0413] 4-cloro-2-yodo-tieno[2,3-b]piridina (250 mg, 0,850 mmol, 1,00 equiv.) y 1,3-benzotiazol-5-amina (127 mg, 0,850 mmol, 1,00 equiv.) y ácido p-toluenosulfónico catalítico se disolvieron en isopropanol (10 mL). La solución resultante se puso a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y la torta se secó para proporcionar N-(2-yodotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (250 mg, 72 %) como un sólido gris. CLEM (ESI, *m/z*): 410 [M+H]⁺.

Paso 2

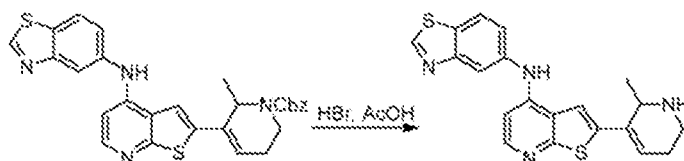
[0414]



[0415] A una solución de N-(1,3-benzotiazol-5-il)-2-yodo-tieno[2,3-b]piridin-4-amina (500 mg, 1,22 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano/H₂O (10 ml/2 mL), se añadió 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de bencilo (436,45 mg, 1,22 mmol, 1,00 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (26,82 mg, 0,037 mmol, 0,03 equiv.) y Cs₂CO₃ (1,19 g, 3,66 mmol, 3,00 equivalentes). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 2 h. La TLC mostró un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con EA y se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE:EA = 1:1) y 5-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo se obtuvo como un sólido amarillo (**Ejemplo 1**, 400 mg, 0,78 mmol, rendimiento del 64 %). CLEM (ESI, *m/z*): 513 [M+H]⁺.

Paso 3

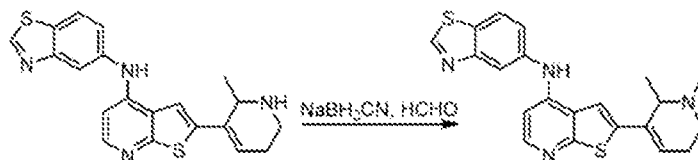
[0416]



[0417] 5-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,22 mmol, 1,00 equiv) se disolvió en HBr (40 % en AcOH). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto deseado N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (510 mg, crudo). CLEM (ESI, m/z): 379 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2: Síntesis de N-(2-(1,2-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

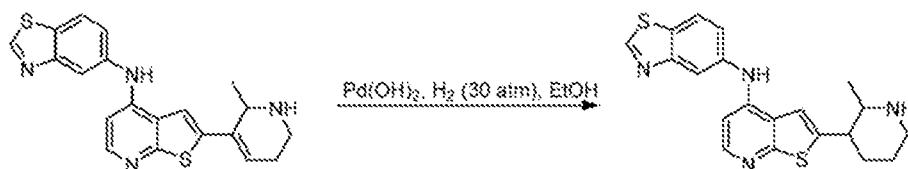
[0418]



[0419] A una solución agitada de N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 1**, 200 mg, 0,530 mmol, 1,00 equiv.) se añadió formaldehído (0,3 ml, 10,890 mmol, 20,55 equiv.) en metanol (5 mL). Después de 30 minutos, se añadió NaBH_3CN (40 mg, 0,630 mmol, 1,19 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-(2-(1,2-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 2**, 101,8 mg, 49 %) como un sólido amarillo. RMN ^1H (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,28 (s, 1H), 8,10 - 8,07 (m, 2H), 8,01 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,27 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,80 - 3,78 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 393 $[M+H]^+$. Condiciones de separación: Columna: Columna de preparación OBD XBridge C18 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 mL/min; Gradiente: 48 % B a 60 % B en 8 min; 210/254 nm; Ta: 6,85 min.

Ejemplo 3: Síntesis de N-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

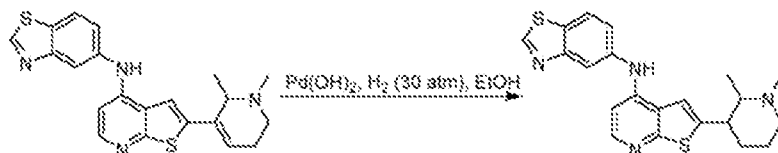
[0420]



[0421] A una solución de N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 1**, 110 mg, 0,290 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (10 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ seco (110 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó a 65°C durante la noche en una atmósfera de hidrógeno (30 atm). CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 μm ; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), móvil Fase B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 35 % B a 40 % B en 15 min; 254/210 nm; Ta: 9,00; 14,10 min) para dar el producto N-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (21,1 mg, 19 %) como un sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,17 - 3,02 (m, 1H), 2,86 - 2,67 (m, 2H), 2,10 - 1,91 (m, 2H), 1,87 - 1,61 (m, 2H), 1,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 381 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4: Síntesis de N-(2-(1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0422]

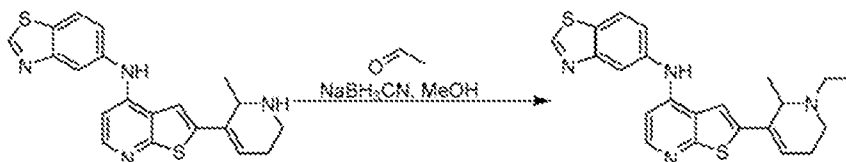


[0423] A una solución de *N*-(2-(1,2-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 2**, 200 mg, 0,510 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (10 mL) se añadió Pd(OH)₂/C seco (200 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó a 65°C durante la noche en una atmósfera de hidrógeno (30 atm.). CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), móvil Fase B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 45 % B a 63 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7 min) para dar el producto deseado *N*-(2-(1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 4**, 120,7 mg, 60 %) como un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,38 (s, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 1H), 3,58 - 3,20 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,30 - 1,95 (m, 4H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 395 [M+H]⁺

[0424] Separación quiral SFC: Columna Lux Celulosa-4, 4,6 x 150 mm, 5 µm, codisolvente: EtOH (0,1 % DEA), gradiente (B %) 10-50 en 4,0 min, mantener 2,0 min al 50 % B, volver presión 1500,000 psi, 4 mL/min, 35 °C, Ta = 4,136 (**Ejemplo 4a**), 4,296 (**Ejemplo 4b**), 4,703 (**Ejemplo 4c**) y 5,218 (**Ejemplo 4d**).

Ejemplo 5: Síntesis de *N*-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

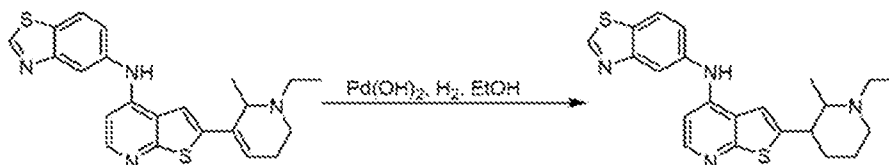
[0425]



[0426] A una solución de *N*-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 1**, 80 mg, 0,210 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (5 mL) se añadió con acetaldehído (70 mg, 0,630 mmol, 3,00 equiv.). 30 minutos más tarde, se añadió NaBH₃CN (40 mg, 0,630 mmol, 3,00 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con EA/PE = 1/1 para dar el producto deseado *N*-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (20,4 mg, 19 %) como un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,35 - 8,20 (m, 2H), 8,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,60 - 6,50 (m, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 1H), 3,90 - 3,35 (m, 4H), 2,95 - 2,60 (m, 2H), 1,90 - 1,60 (t, 3H), 1,49 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 407 [M+H]⁺

Ejemplo 6: Síntesis de *N*-(2-(1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0427]

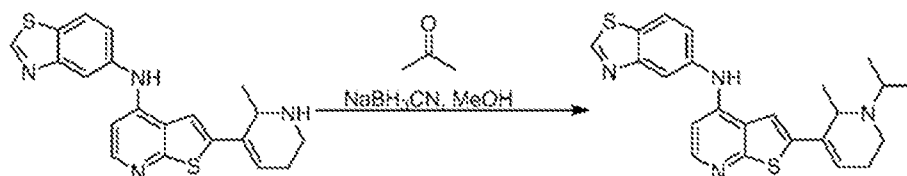


[0428] A una solución de *N*-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 5**, 60 mg, 0,150 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (5 mL) se añadió Pd(OH)₂/C seco (60 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 65°C bajo una atmósfera de H₂ (3 atm.). CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice para dar el producto deseado *N*-(2-(1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridina-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 6**, 12,9 mg, 16 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,37 (s, 1H),

8,30 - 8,20 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,15 - 3,90 (m, 1H), 3,80 - 3,60 (m, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,31 - 3,17 (m, 3H), 2,30 - 2,10 (m, 3H), 2,09 - 1,90 (m, 1H), 1,44 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 409 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7: Síntesis de *N*-(2-(1-isopropil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina

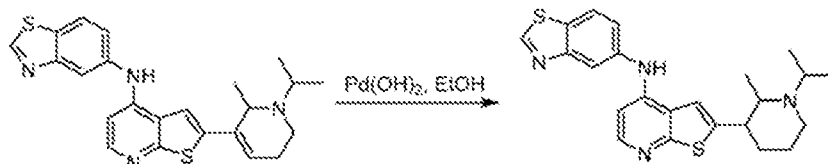
[0429]



[0430] A una solución de *N*-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina (**Ejemplo 1**, 60 mg, 0,160 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (5 mL) se le añadió acetona (0,2 mL, 1,600 mmol, 10,00 equiv.). Después de 30 minutos, se añadió a la reacción NaBH_3CN (30 mg, 0,480 mmol, 3,00 equiv.) y se agitó a 40 °C durante la noche. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con EA/PE = 1/1 para dar el producto deseado *N*-(2-(1-isopropil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina (**Ejemplo 7**, 27 mg, 31 %) como un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,38 (s, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,65 - 6,50 (m, 1H), 4,80 - 4,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,90 - 3,30 (m, 3H), 2,90 - 2,60 (m, 2H), 1,60 (d, 3H), 1,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). CLEM (ESI, m/z): 421 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8: Síntesis de *N*-(2-(1-isopropil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina

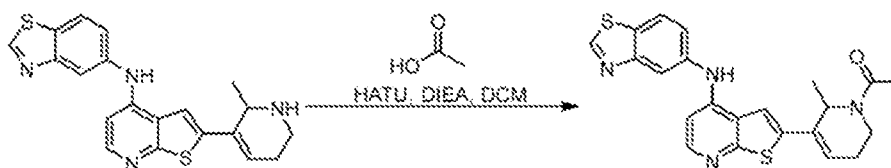
[0431]



[0432] A una solución del compuesto *N*-(2-(1-isopropil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina (**Ejemplo 7**, 60 mg, 0,140 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (10 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (60 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó durante 15 h a 60 °C en una atmósfera de H_2 (1-3 atm.). La TLC mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 5/1) y HPLC preparativa (columna: columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 μm , 19 x 250 mm; fase móvil A: agua (0,05 % TFA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 30 % B a 50 % B en 8 min; 254/210 nm; T_R : 7,65 min) para producir sal de TFA de *N*-(2-(1-isopropil-2-metilpiperidina-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina (**Ejemplo 8**, 15,9 mg, 20 %) como un sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,41 (s, 1H), 8,33 - 8,26 (m, 2H), 8,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,70 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,54 (dq, $J = 11,0, 5,4, 4,5$ Hz, 1H), 3,18 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,22 (t, $J = 10,5$ Hz, 3H), 2,02 (q, $J = 18,0, 17,1$ Hz, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 6H), 1,31 (dd, $J = 7,2$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 423 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9: Síntesis de 1-(5-(4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etano-1-ona

[0433]

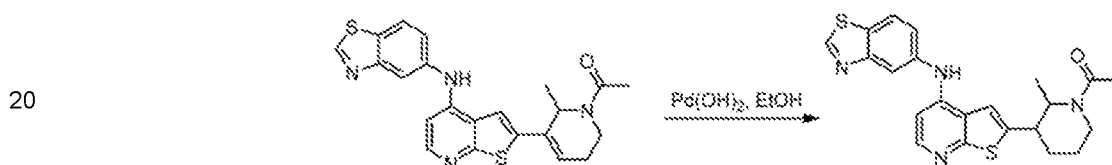


[0434] A una solución de N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 1**, 80 mg, 0,210 mmol, 1,00 equiv), CH₃COOH (17 mg, 0,270 mmol, 1,30 equiv) y HATU (121 mg, 0,320 mmol, 1,50 equiv) en DCM (8 mL) se añadió DIEA (0,2 mL, 0,850 mmol, 4,00 equiv.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar 1-(5-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (**Ejemplo 9**, 25,5 mg, rendimiento 22 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,38 (s, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 2H), 8,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,49 - 6,45 (m, 1H), 5,64 - 5,62 (m, 1H), 3,99 - 3,94 (m, 1H), 3,53 - 3,48 (m, 1H), 2,48 - 2,26 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,58 - 1,44 (m, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 421 [M+H]⁺

Ejemplo 10: Síntesis de 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-il)etan-1-ona

[0435]

15

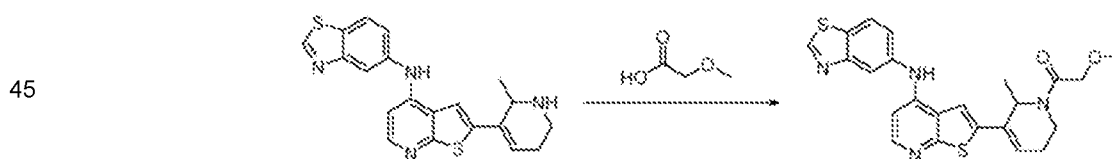


[0436] A una solución del compuesto 1-(5-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (**Ejemplo 9**, 100 mg, 0,240 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (8 mL) Pd(OH)₂/C (100 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó durante 15 h a 60 °C en una atmósfera de H₂ (1-3 atm.). La TLC mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa y HPLC preparativa (columna: columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; fase móvil A: agua (0,05 % TFA), fase móvil B: ACN; caudal: 25 ml /min; gradiente: 30 % de B a 50 % de B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,65 min) para proporcionar 1-(3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-il)etan-1-ona (**Ejemplo 10**, 9,7 mg, 8 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,41 (s, 1H), 8,35 - 8,20 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,30 - 5,10 (m, 1H), 4,60 - 4,35 (m, 1H), 3,86 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,60 - 3,30 (m, 1H), 2,31 - 2,09 (m, 5H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,45 - 1,00 (m, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 423 [M+H]⁺.

Ejemplo 11: Síntesis de 1-(5-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidro-piridin-1(2H)-il)-2-metoxietano-1-ona

[0437]

40

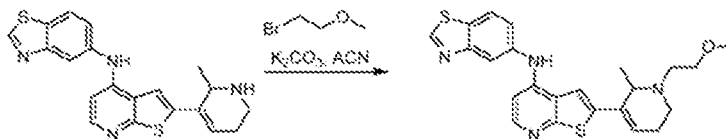


[0438] A una solución agitada de ácido 2-metoxiacético (21 mg, 0,240 mmol, 1,20 equiv.) en DCM (5 mL) se le añadió HATU (90 mg, 0,240 mmol, 1,20 equiv.) y TEA (60 mg, 0,590 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 1**, 75 mg, 0,200 mmol, 1,00 equiv) se añadió y la solución resultante se agitó durante 1 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; Fase móvil A: ACN, Fase móvil B: Agua (5 mmol/L TFA); Caudal: 20 mL/min; Gradiente: 35 % B a 90 % B en 7 min; 210/254 nm; Ta: 6,67 min. La purificación dio como resultado 1-(5-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-metoxietano-1-ona (**Ejemplo 11**, 34 mg, 38 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,38 (s, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,35 - 4,15 (m, 2H), 3,94 - 3,89 (m, 1H), 3,61 - 3,43 (m, 4H), 2,70 - 2,50 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 1,59 - 1,47 (m, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 451 [M+H]⁺.

Ejemplo 12: Síntesis de -N-(2-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0439]

65



[0440] A una mezcla agitada de *N*-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 1**, 120 mg, 0,320 mmol, 1,00 equiv) y K_2CO_3 (134 mg, 1,270 mmol, 3,97 equiv) en MeCN (3 mL) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (48 mg, 0,340 mmol, 1,06 equiv) a temperatura ambiente y se calentó a 80 °C durante 3 horas. A continuación, se añadió más 1-bromo-2-metoxietano (48 mg, 0,340 mmol, 1,06 equiv.) y se agitó durante otras 3 horas. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado *N*-(2-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 12**, 39,3 mg, 28 %) como un sólido blanquecino. RMN ^1H (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,29 (s, 1H), 8,14 - 8,04 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 6,99 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,33 - 6,26 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 3,62 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,16 - 3,00 (m, 1H), 2,97 - 2,77 (m, 3H), 2,63 - 2,48 (m, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 437 $[M+H]^+$.

Separación quiral

[0441] *N*-(2-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 12**, 200 mg, 0,460 mmol) se purificó mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK AS-H, 2 x 25 cm (5 μ m); Fase móvil A: CO_2 ; 60; Fase móvil B: MeOH (NH_3 -MeOH 2 mM); 40; Caudal: 40 mL/min; 220 nm; TA^1 : 3,94 (**Ejemplo 12a**); TA^2 : 6,39 (**Ejemplo 12b**). A continuación, cada producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna de preparación SunFire C₁₈ OBD, 100 Å, 5 μ m, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 10 % B a 30 % B en 10 min; 254/210 nm; T_a : 8,70 min. La purificación dio como resultado el **Ejemplo 12a** (61 mg, 30 %, 100 % ee) y el **Ejemplo 12b** (55,3 mg, 27 %, 99,1 % ee) como sólidos de color amarillo claro.

Ejemplo 13: Síntesis de *N*-(2-(1-(2-metoxietil)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

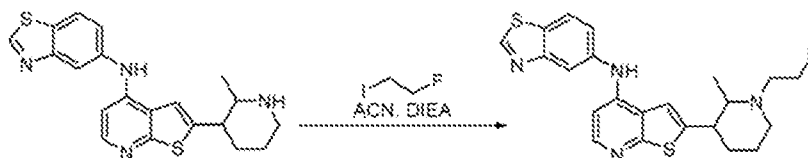
[0442]



[0443] A una solución de *N*-(2-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 12**, 80 mg, 0,180 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (8 mL) se añadió $Pd(OH)_2/C$ (80 mg, p/p = 1/1). La mezcla se agitó a 65°C durante la noche en una atmósfera de hidrógeno (1-3 atm). La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se pasó a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 μ m; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 25 mL/min; gradiente: 29 % B a 52 % B en 16 min; 254/210 nm; T_a : 15,52 min) para proporcionar *N*-(2-(1-(2-metoxi-etil)-2-metil-piperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 13**, 15,3 mg, 18 %) como un sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 2H), 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 3,60 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,77 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,70 - 2,60 (s, 2H), 1,97 (dd, J = 12,3, 8,0 Hz, 2H), 1,90 - 1,70 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 439 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14: Síntesis de *N*-(2-(1-(2-fluoroetil)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

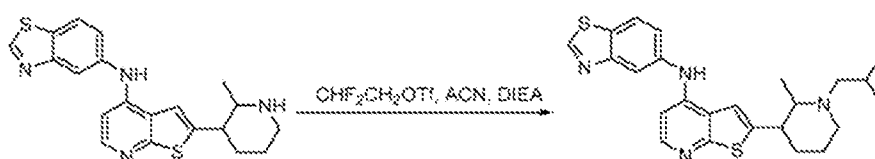
[0444]



[0445] A una solución agitada de *N*-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 3**, 80 mg, 0,210 mmol, 1,00 equiv) en MeCN (5 mL) se añadió 1-fluoro-2-yodoetano (55 mg, 0,320 mmol, 1,50 equiv) y DIEA (0,15 ml, 0,840 mmol, 4,00 equiv). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 48 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna de preparación SunFire C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 10 % B a 40 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,68 min. La purificación dio como resultado *N*-(2-(1-(2-fluoroetil)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 14**, 20,2 mg, 22 %) en forma de sal de TFA como un sólido amarillo. RMN ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,35 - 8,27 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 5,03 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,90 - 4,85 (m, 1H), 4,21 - 3,39 (m, 6H), 2,32 - 1,97 (m, 4H), 1,97 - 1,32 (m, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 427 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: Síntesis de *N*-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

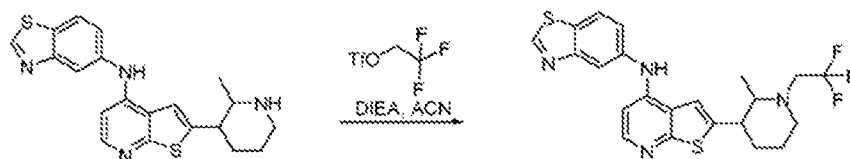
[0446]



[0447] A una solución agitada de *N*-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 3**, 80 mg, 0,210 mmol, 1,00 equiv.) en MeCN (4 mL) se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetil (45 mg, 0,210 mmol, 1,00 equiv.) y DIEA (0,15 mL, 0,840 mmol, 4,00 equiv.). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 48 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna de preparación SunFire C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 5 % B a 30 % B en 10 min; 254/210 nm; Ta: 9,52 min. La purificación dio como resultado *N*-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina. (**Ejemplo 15**, 15,5 mg, 16 %) en forma de sal de TFA como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,41 (s, 1H), 8,50 - 8,23 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,60 - 6,30 (m, 1H), 4,08 - 3,55 (m, 4H), 3,50 - 3,33 (m, 2H), 2,30 - 2,00 (m, 4H), 1,47 - 1,32 (m, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 445 [M+H]⁺.

Ejemplo 16: Síntesis de *N*-(2-(2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

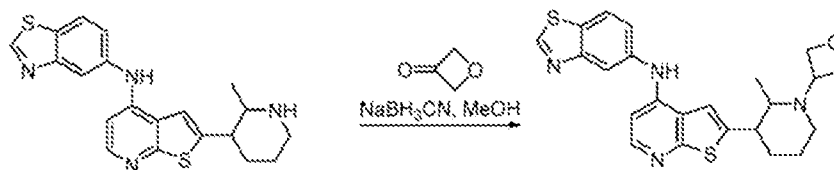
[0448]



[0449] A la solución de *N*-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 3**, 100 mg, 0,260 mmol, 1,00 equiv.) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (61 mg, 0,260 mmol, 1,00 equiv.) en ACN (1 mL) se añadió DIEA (0,07 ml, 0,530 mmol, 2,00 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche. CLEM mostraron que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna de preparación SunFire C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; fase móvil A: agua (0,05 % de TFA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 15 % B a 45 % B en 10 min; 254/210 nm; Ta: 8,63,9,40 min) para dar *N*-(2-(2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 16**, 8,5 mg, 7 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,29 - 3,25 (m, 2H), 3,22 - 3,14 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 463 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: Síntesis de *N*-(2-(2-metil-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

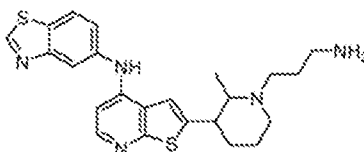
[0450]



[0451] En un tubo sellado de 10 mL se colocó *N*-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tiemo[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 3**, 50 mg, 0,130 mmol, 1,00 equiv), oxetan-3-ona (10 mg, 0,140 mmol, 1,00 equiv) y metanol (2 mL). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió en partes NaBH_3CN (25 mg, 0,400 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a 80 °C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna XBridge Prep C₁₈ OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 10 % B a 40 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 6,12 min. La purificación dio *N*-(2-(2-metil-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)tiemo[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina. (**Ejemplo 17**, 8,5 mg, 15 %) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 2H), 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,0, 2,9 Hz, 1H), 5,02 - 4,93 (m, 4H), 4,74 - 4,67 (m, 1H), 4,06 - 3,87 (m, 2H), 3,67 - 3,54 (m, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 2,22 - 1,98 (m, 4H), 1,23 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 437 [M+H]⁺.

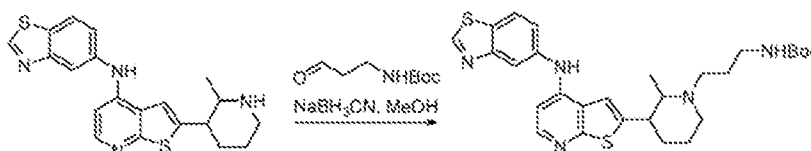
Ejemplo 18: Síntesis de (3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tiemo[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-piperidin-1-il)propil)carbamato de *tert*-butilo

[0452]



Paso 1

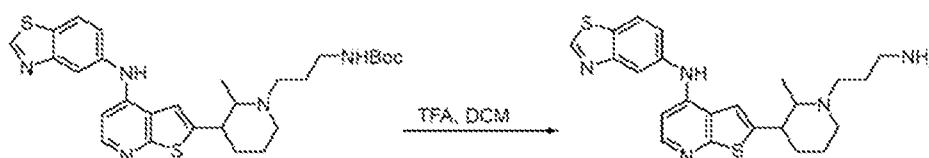
[0453]



[0454] En un tubo sellado de 10 mL se colocó *N*-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tiemo[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 3**, 30 mg, 0,080 mmol, 1,00 equiv), *N*-(3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo (14 mg, 0,080 mmol, 1,00 equiv) y metanol (1 mL). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió en partes NaBH_3CN (15 mg, 0,240 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a 80 °C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna de preparación SunFire C₁₈ OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 20 % B a 40 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 5,93 min. La purificación dio el producto deseado (3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tiemo[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-piperidin-1-il)propil)carbamato de *tert*-butilo (**Ejemplo 18-1**, 7 mg, 35 %) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,41 (s, 1H), 8,29 - 8,26 (m, 2H), 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 4,10 - 3,35 (m, 4H), 3,22 - 3,14 (m, 4H), 2,35 - 1,91 (m, 6H), 1,52 - 1,44 (m, 9H), 1,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 538 [M+H]⁺.

Paso 2

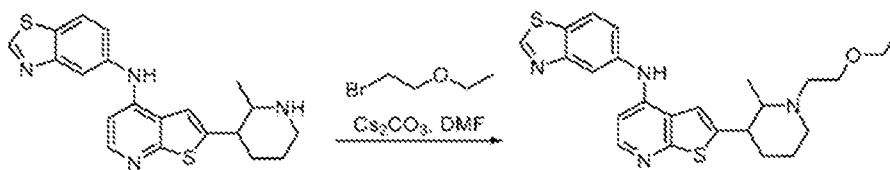
[0455]



[0456] A una solución de *terc*-butilo (3-(3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-il)propil)carbamato (**Ejemplo 18-1**, 80 mg, 0,150 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (6 mL) se añadió TFA (2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna de preparación SunFire C₁₈ OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 5 % B a 25 % B en 11 min; 254/210 nm; Ta: 10,83 min. La purificación dio el producto deseado *N*-(2-(1-(3-aminopropil)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina. (**Ejemplo 18**, 28,0 mg, 42 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,22 - 3,41 (m, 4H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 2H), 2,39 - 1,95 (m, 6H), 1,45 - 1,25 (m, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 438 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: Síntesis de *N*-(2-(1-(2-etoxietil)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

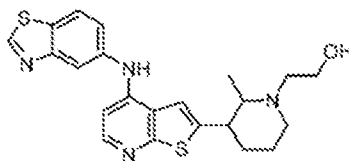
[0457]



[0458] En un tubo sellado de 10 mL se colocó Cs₂CO₃ (129 mg, 0,395 mmol, 3,00 equiv), *N*-(2-(2-metil-piperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 3**, 50 mg, 0,130 mmol, 1,00 equiv.), 1-bromo-2-etoxietano (20 mg, 0,130 mmol, 1,00 equiv.) y DMF (1 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a 110 °C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna de preparación SunFire C₁₈ OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 15 % B a 27 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 5,3 min. La purificación dio *N*-(2-(1-(2-etoxietil)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 19**, 26,3 mg, 45 %) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,39 (s, 1H), 8,30 - 8,23 (m, 2H), 8,14 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 3,98 - 3,54 (m, 7H), 3,54 - 3,36 (m, 3H), 2,41 - 1,92 (m, 4H), 1,52 - 1,19 (m, 6H). CLEM (ESI, *m/z*): 453 [M+H]⁺.

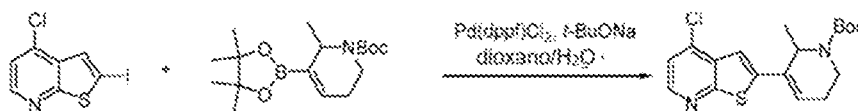
Ejemplo 20: Síntesis de 2-(3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-il)etan-1-ol

[0459]



Paso 1

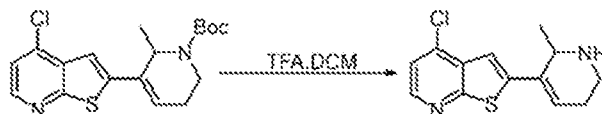
[0460]



[0461] A una solución agitada de 4-cloro-2-yodo-tieno[2,3-b]piridina (2,0 g, 6,770 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (5 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,5 g, 0,680 mmol, 0,10 equiv.), *t*-BuONa (1,9 g, 20,300 mmol, 3,00 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g, 6,770 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para proporcionar 5-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de de *terc*-butilo (**Ejemplo 20-1**, 1,6 g, 65 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 365 [M+H]⁺.

Paso 2

[0462]



[0463] A una solución agitada 5-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 20-1**, 1,6 g, 4,380 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (12 mL) se añadió TFA (6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar 4-cloro-2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**Ejemplo 20-2**, 1,1 g, crudo) en forma de sal de TFA como un aceite amarillo. CLEM (ESI, m/z): 265 $[M+H]^+$.

Paso 3

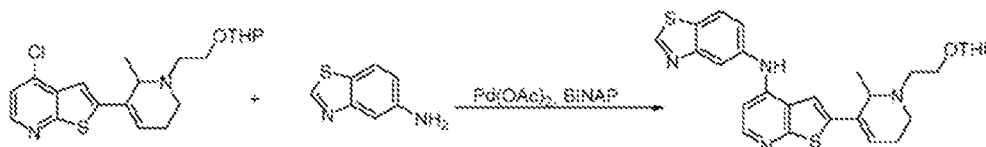
[0464]



[0465] A una solución agitada de 4-cloro-2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**Ejemplo 20-2**, 500 mg, 1,890 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (10 mL) se añadió 2-(2-bromoetoxy)tetrahydropirano (592 mg, 2,830 mmol, 1,50 equiv), K_2CO_3 (600 mg, 5,670 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó a 80°C durante la noche. CLEM mostró que la reacción se había completado. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 4-cloro-2-(2-metil-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**Ejemplo 20-3**, 650 mg, 88 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, m/z): 393 $[M+H]^+$.

Paso 4

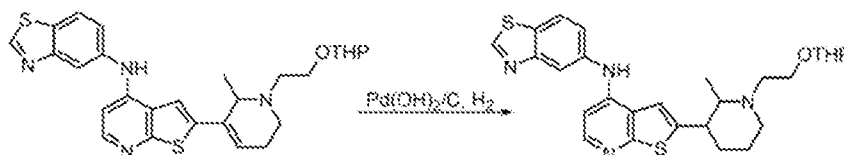
[0466]



[0467] A una solución de 4-cloro-2-(2-metil-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**Ejemplo 20-3**, 650 mg, 1,650 mmol, 1,00 equiv.), 1,3-benzotiazol-5-amina (248 mg, 1,650 mmol, 1,00 equiv.) y Cs_2CO_3 (1,6 g, 4,960 mmol, 3,00 equiv.) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadió $Pd(OAc)_2$ (37 mg, 0,170 mmol, 0,10 equiv.) y BINAP (206 mg, 0,330 mmol, 0,20 equiv.) bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 3 h. TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con acetato de etilo para proporcionar *N*-(2-(2-metil-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 20-4**, 300 mg, 36 %) como color amarillo sólido. CLEM (ESI, m/z): 507 $[M+H]^+$.

Paso 5

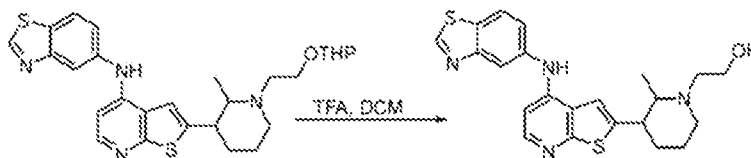
[0468]



[0469] A una solución agitada de *N*-(2-(2-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 20-4**, 200 mg, 0,100 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (15 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (200 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó a 65°C bajo una atmósfera de hidrógeno (2 atm) durante la noche. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con metanol/diclorometano (1:15) para proporcionar *N*-(2-(2-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi).)-etil)piperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 20-5,60** mg, 30 %). CLEM (ESI, *m/z*): 509 [M+H]⁺.

Paso 6

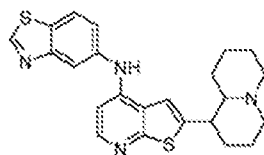
[0470]



[0471] A una solución agitada de *N*-(2-(2-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)piperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 20-5,60** mg, 0,120 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (4 mL) se le añadió TFA (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. CLEM mostró que la reacción estaba completa. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 10 % B a 30 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,65 min. La purificación dio como resultado 2-(3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-il)etan-1-ol (**Ejemplo 20**, 34,2 mg, 38 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,37 (s, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 2H), 8,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,18 - 4,15 (m, 1H), 4,14 - 3,95 (m, 2H), 3,83 - 3,70 (m, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,71 - 2,03 (m, 4H), 1,73 - 1,23 (m, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 425 [M+H]⁺.

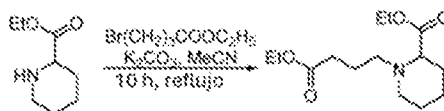
Ejemplo 21: Síntesis de N (2-(octahidro-2H-quinolizin-1-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0472]



Paso 1

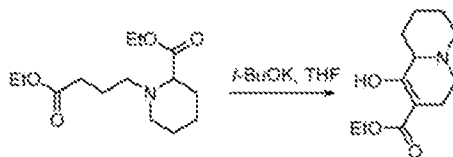
[0473]



[0474] Piperidina-2-carboxilato de etilo (2,0 g, 12,739 mmol, 1,00 equiv.), Br(CH₂)₃COOC₂H₅ (2,8 g, 14,508 mmol, 1,00 equiv.) y K₂CO₃ (5,6 g, 40,580 mmol, 3,00 equiv) en MeCN (200 mL) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 10 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto crudo 1-(4-etoxi-4-oxobutil)piperidin-2-carboxilato de etilo (**Ejemplo 21-1**), que se usó directamente para el siguiente paso sin mayor purificación. CLEM (ESI, *m/z*): 272 [M+H]⁺.

Paso 2

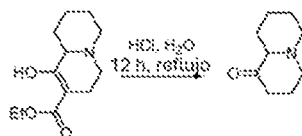
[0475]



[0476] 1-(4-etoxi-4-oxo-butil)piperidin-2-carboxilato de etilo (**Ejemplo 21-1**, crudo, 1,8 g, 6,617 mmol, 1,00 equiv.) y t-BuOK (2,5 g, 22,321 mmol, 3,00 equiv.) en THF (10 mL) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La solución de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con carbonato de sodio y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía inversa flash (H₂O/ACN = 5/1) para dar el producto deseado 9-hidroxi-1,3,4,6,7,9a-hexahidro-2H-quinolizina-8-carboxilato de etilo. (**Ejemplo 21-2**, 0,7 g, 47 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 226 [M+H]⁺.

Paso 3

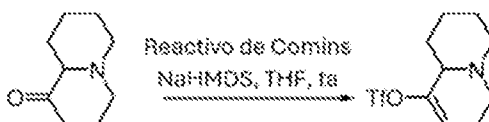
[0477]



[0478] 9-hidroxi-1,3,4,6,7,9a-hexahidro-2H-quinolizina-8-carboxilato de etilo (**Ejemplo 21-2**, 700 mg, 3,097 mmol, 1,00 equiv.) en ácido clorhídrico (concentrado, 2 mL) y se colocó H₂O (2 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 12 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución se concentró a presión reducida para dar el producto bruto hexahidro-2H-quinolizin-1(6H)-ona (**Ejemplo 21-3**, 500 mg) como un aceite marrón. CLEM (ESI, *m/z*): 154 [M+H]⁺.

Paso 4

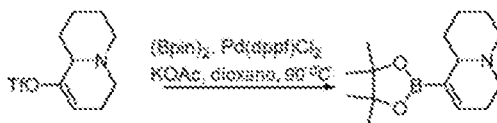
[0479]



[0480] A una solución de hexahidro-2H-quinolizin-1(6H)-ona (**Ejemplo 21-3**, 350 mg, 2,272 mmol, 1,00 equiv.) en THF (20 mL) con NaHMDS (2 mol/mL en THF, 2 mL), 4.000 mmol, 1,75 equiv.) a -78 °C durante 0,5 h. Se añadió gota a gota reactivo de Comins (896 mg, 2,286 mmol, 2,50 equiv.) en una atmósfera de N₂ y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se detuvo con agua helada (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 50 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera saturada (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EA/PE = 1/10) para dar trifluorometanosulfonato de 1,3,4,6,7,9a-hexahidro-2H-quinolizin-9-ilo (**Ejemplo 21-4**, 300 mg, 46 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 286 [M+H]⁺.

Paso 5

[0481]

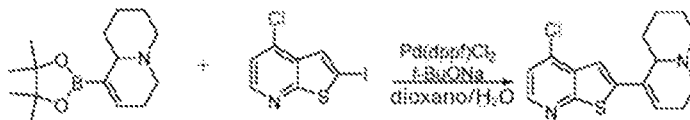


[0482] Una solución de trifluorometanosulfonato de 1,3,4,6,7,9a-hexahidro-2H-quinolizin-9-ilo (**Ejemplo 21-4**, 300 mg, 1,049 mmol, 1,00 equiv.), (Bpin)₂ (346 mg, 1,362 mmol, 1,30 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (38 mg, 0,052 mmol, 0,50 equiv.) y acetato de potasio (308 mg, 3,142 mmol, 3,00 equiv.) en 1,4-dioxano (20 mL) se colocaron en un recipiente de matraz de fondo redondo de 100 ml. La solución resultante se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de N₂. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con carbonato de sodio y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (MeOH/DCM = 1/10) para dar el producto deseado 9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,4,6,7,9a-hexahidro-2H-quinolizina (**Ejemplo 21-5**, 200 mg, 72 %) como un aceite marrón. CLEM (ESI, m/z): 264 [M+H]⁺

Paso 6

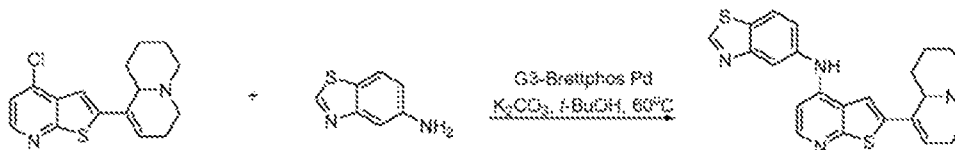
[0483]



[0484] Una mezcla de 4-cloro-2-yodo-tieno[2,3-b]piridina (1, g, 3,38 mmol) y 9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,6,7,9a-hexahidro-1H-quinolizina (**Ejemplo 21-5**, 0,89 g, 3,38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,25 g, 0,3400 mmol), t-BuONa (0,97 g, 10,15 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml. El matraz se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno, seguido de un lavado con nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 h a 90 °C en un baño de aceite. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con 50 ml de agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato de sodio, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EA/PE = 1/1) para dar 4-cloro-2-(1,3,4,6,7,9a-hexahidro-2H-quinolizin-9-il)tieno[2,3-b]piridina (**Ejemplo 21-6**, 800 mg, rendimiento del 77 %) como un sólido de color marrón claro. CLEM (ESI, m/z): 305 [M+H]⁺

Paso 7

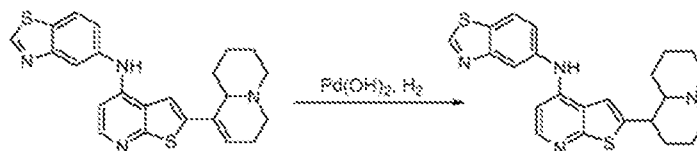
[0485]



[0486] Una solución de 4-cloro-2-(1,3,4,6,7,9a-hexahidro-2H-quinolizin-9-il)tieno[2,3-b]piridina (**Ejemplo 21-6**, 100 mg, 0,329 mmol, 1,00 equiv), benzo[d]thiazol-5-amina (55 mg, 0,294 mmol, 1,00 equiv), K₂CO₃ (135 mg, 0,967 mmol, 3,00 equiv) y G3-Brettphos Pd (30 mg, 0,033 mmol, 0,10 equiv.) en t-BuOH (5 mL) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 25 ml. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 2 h en una atmósfera de N₂. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (MeOH/DCM = 1/10) para dar el producto deseado N-(2-(1,3,4,6,7,9a-hexahidro-2H-quinolizin-9-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]thiazol-5-amina (**Ejemplo 21-7**, 60 mg, 36 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, m/z): 417 [M+H]⁺.

Paso 8

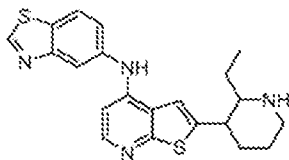
[0487]



[0488] A una solución de N-(2-(1,3,4,6,7,9a-hexahidro-2H-quinolizin-9-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]thiazol-5-amina (**Ejemplo 21-7**, 100,0 mg, 0,240 mmol, 1,00 equiv.) se añadió Pd(OH)₂ (100 mg, 1,00 p/p) en etanol (10 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h en una atmósfera de H₂. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), fase móvil B: ACN; caudal: 25 mL/min; gradiente: 70 % B a 90 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 6,95 min) para dar el producto deseado N-(2-(octahidro-2H-quinolizin-1-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]thiazol-5-amina (**Ejemplo 21**, 19,2 mg, 19 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,27 (s, 1H), 8,08-8,07 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,92 - 2,89 (m, 2H), 2,42 - 1,95 (m, 4H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,79 - 1,65 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 3H), 1,44-1,28 (m, 4H). CLEM (ESI, m/z): 421 [M+H]⁺.

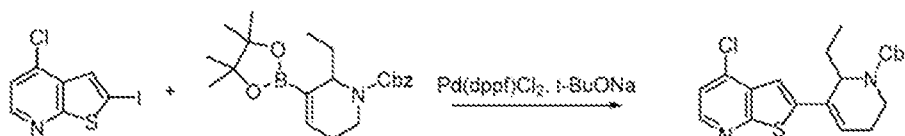
Ejemplo 22: Síntesis de N-(2-(2-etilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]thiazol-5-amina

[0489]



Paso 1

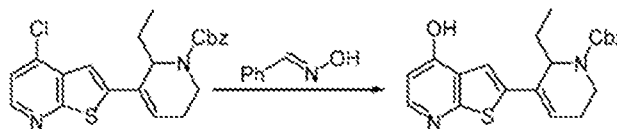
[0490]



[0491] A una solución agitada de 4-cloro-2-yodo-tieno[2,3-b]piridina (660 mg, 2,233 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (10 mL) y H₂O (1 mL) se se añadió 6-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo (1,0 g, 2,693 mmol, 1,20 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (175 mg, 0,224 mmol, 0,10 equiv) y *t*-BuONa (680 mg, 7,0833 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en sílice (EA/PE=20/80) para obtener 5-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-etil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 22-1**, 330 mg, 36 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 413 [M+H]⁺.

Paso 2

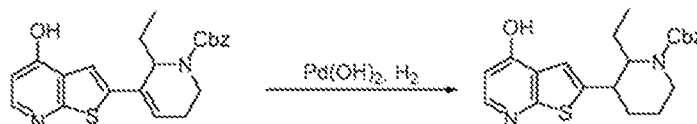
[0492]



[0493] A una solución agitada de 5-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-etil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 22-1**, 330 mg, 0,799 mmol, 1,00 equiv) en DMF (5 mL) se añadió (*E*)-benzaldehído oxima (290 mg, 2,397 mmol, 3,00 equiv), K₂CO₃ (330 mg, 2,397 mmol, 3,00 equiv) y Rockphos (33 mg, 0,040 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 20 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (MeOH/DCM = 1/10) para obtener 6-etil-5-(4-hidroxitieno[2,3-b]piridin-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 22-2**, 170 mg, 54 %) como un aceite de color amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 395 [M+H]⁺.

Paso 3

[0494]

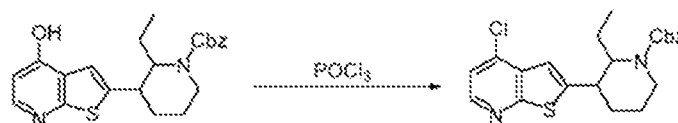


[0495] A una solución agitada de 6-etil-5-(4-hidroxitieno[2,3-b]piridin-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 22-2**, 150 mg, 0,380 mmol, 1,00 equiv.) en EtOH (20 mL) se añadió Pd(OH)₂ (150 mg, 1,00 p/p). La mezcla se agitó a 65°C durante 24 h en una atmósfera de H₂ (1-3 atm). CLEM mostró que la reacción estaba completa. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró para obtener 2-etil-3-(4-hidroxitieno[2,3-b]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 22-3**, 140 mg, crudo) como un aceite de color amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 397 [M+H]⁺.

Paso 4

[0496]

5

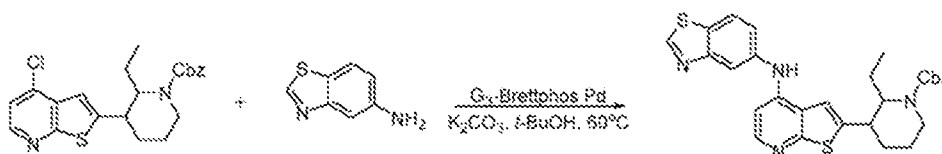


10 [0497] Se disolvió 2-etil-3-(4-hidroxitieno[2,3-b]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 22-3**, 160 mg, 0,404 mmol, 1,00 equiv.) en POCl_3 (4 mL, 1,21 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 3 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se inactivó con NaHCO_3 (ac., 10 mL). La mezcla se extrajo con EA (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (EA/PE = 75/25) para dar bencilo 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-etilpiperidin-1-carboxilato (**Ejemplo 22-4**, 80 mg, 48 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 5

20 [0498]

25

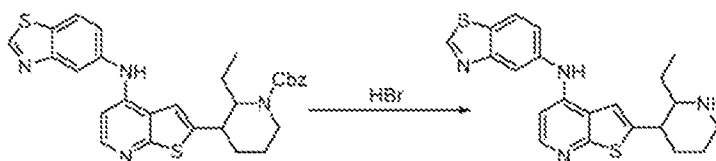


30 [0499] A una solución agitada de 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-etilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 22-4**, 80 mg, 0,193 mmol, 1,00 equiv.) en *t*-BuOH (3 mL) se añadió 1,3-benzotiazol-5-amina (29 mg, 0,193 mmol, 1,00 equiv), G3-Brettphos Pd (17,4 mg, 0,019 mmol, 0,10 equiv) y K_2CO_3 (80 mg, 0,578 mmol, 3,00 equivalentes). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2 . CLEM mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante columna de sílice (MeOH/DCM = 1/10) para obtener 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-etilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 22-5**, 50 mg, 50 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 6

40 [0500]

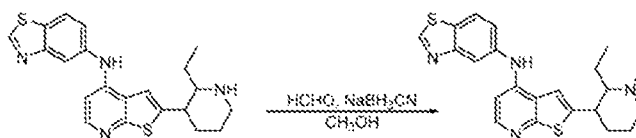
45



50 [0501] A una solución agitada de 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-etilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 22-5**, 50 mg, 0,095 mmol) en HBr (8 mL) y H_2O (12 mL) a temperatura ambiente durante 1,5 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido pegajoso de color naranja obtenido de N-(2-(2-etilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina cruda (**Ejemplo 22**) se volvió a mezclar. purificado mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm 5 μm ; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0,1 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 30 % B a 58 % B en 7 min; 254 nm; T_a : 6,03/6,55 min. La purificación dio el **Ejemplo 22a** (6,4 mg, 17 %). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 2H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,53 (dq, J = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 14,4, 7,0 Hz, 1H), 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$; y **Ejemplo 22b** (3,2 mg, 9 %). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,05 - 8,15 (m, 2H), 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,02 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,90 - 2,76 (m, 2H), 2,71 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,88 - 1,56 (m, 4H), 1,34 (dt, J = 14,1, 7,2 Hz, 1H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23: Síntesis de N-(2-(2-etil-1-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

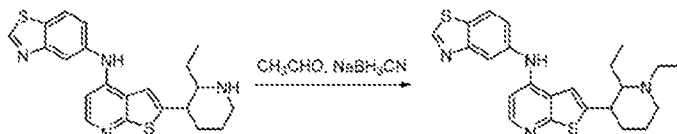
65 [0502]



[0503] A una solución agitada de *N*-(2-(2-etilpiperidin-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina cruda (**Ejemplo 22**, 80 mg, 0,203 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (3 mL) se añadió TEA (cat.) para preparar la base libre, seguido de la adición de HCHO (12 mg, 0,406 mmol, 2,00 equiv.). Después de acidificar con HOAc, se añadió NaBH₃CN (25 mg, 0,406 mmol, 2,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto *N*-(2-(2-etil-1-metilpiperidin-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 23**) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0,1 % NH₃H₂O), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 30 % B a 52 % B en 13 min; 254 nm; Ta: 9,40/11,92 min. La purificación dio **el Ejemplo 23a** (11,5 mg, 14 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,30 (s, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 4H), 1,98-1,86 (m, 3H), 1,80-1,60 (s, 2H), 1,35-1,25 (m, 1H), 0,82 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 409 [M+H]⁺. Así como el **Ejemplo 23b** (7,7 mg, 9 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,30 (s, 1H), 8,15-8,05 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 5H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,95-1,65 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 1H), 0,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 409 [M+H]⁺.

Ejemplo 24: Síntesis de *N*-(2-(1,2-dietilpiperidin-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

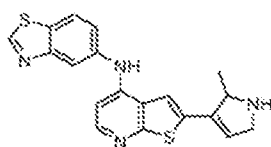
[0504]



[0505] En un matraz de fondo redondo de 25 mL se colocó *N*-(2-(2-etilpiperidin-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 22**, 70 mg, 0,180 mmol, 1,00 equiv.). Se añadieron metanol (5 mL), 20 µL de TEA (cat.) y CH₃CHO (16 mg, 0,350 mmol, 2,00 equiv.). La mezcla se agitó durante 10 min, después se añadieron HOAc (50 µL) y NaBH₃CN (22 mg, 0,350 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna Atlantis HILIC OBD, 19 x 150 mm 5 µm; Fase A: Agua (0,05 % TFA), Fase B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Longitud de onda: 254/210. La purificación dio el producto deseado *N*-(2-(1,2-dietilpiperidin-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 24**, 22 mg, 29 %) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,41 (s, 1H), 8,39-8,21 (m, 2H), 8,15 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,80-3,45 (m, 3H), 3,44-25 (m, 3H), 2,53-1,92 (m, 5H), 1,88-1,58 (m, 1H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 423 [M+H]⁺.

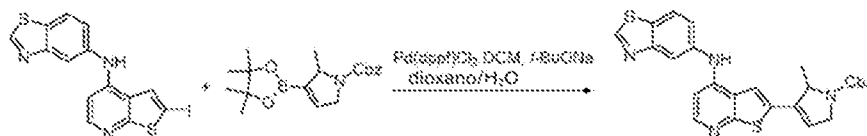
Ejemplo 25: Síntesis de *N*-(2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0506]



Paso 1

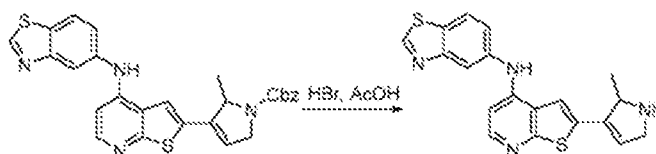
[0507]



[0508] A una solución de *N*-(2-yodotieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (450 mg, 0,770 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,4 mL) se añadió 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (266 mg, 0,770 mmol, 1,00 equiv.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (63 mg, 0,080 mmol, 0,10 equiv.) y t-BuONa (223 mg, 2,320 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 15 h a 80 °C. La TLC mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE/EA = 1/1) para proporcionar bencilo 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (**Ejemplo 25-1**, 260 mg, 68 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 499 [M+H]⁺.

Paso 2

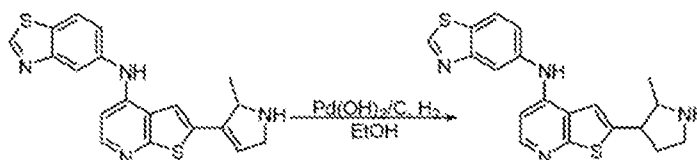
[0509]



[0510] 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 25-1**, se disolvieron 540 mg, 1,080 mmol, 1,00 equiv. en HBr (40 % en AcOH, 5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂CO₃ (ac.) saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 500 mg del producto bruto. Se purificaron 80 mg del producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: columna de preparación SunFire C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; fase móvil A: agua (0,05 % TFA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: 9 % de B a 30 % de B en 7 min; 254 nm; Ta: 6,12 min) para producir *N*-(2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 25**, 21,5 mg, 6 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,39 (s, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 2H), 8,16 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,14 - 5,01 (m, 1H), 4,47 - 4,21 (m, 2H), 1,74 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 365 [M+H]⁺.

Ejemplo 26: Síntesis de *N*-(2-(2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

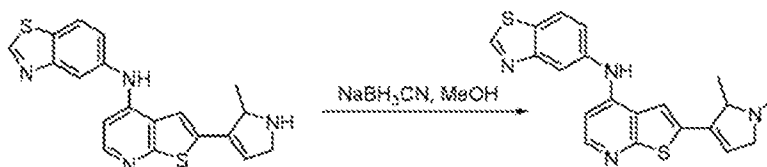
[0511]



[0512] A una solución del compuesto *N*-(2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 25**, 110 mg, 0,300 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (10 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (110 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó durante 48 h a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno (1-3 atm.). La TLC mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna Sunfire Prep C18 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; fase móvil A: agua (0,05 % TFA), fase móvil B: ACN; caudal: 25 mL/min; Gradiente: 30 % de B a 50 % de B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,65 min) para proporcionar *N*-(2-(2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 26**, 22,2 mg, 21 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,30 - 4,02 (m, 1H), 3,86 - 3,45 (m, 3H), 2,80 - 2,31 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H). CLEM (ESI, *m/z*): 367 [M+H]⁺.

Ejemplo 27: Síntesis de *N*-(2-(1,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

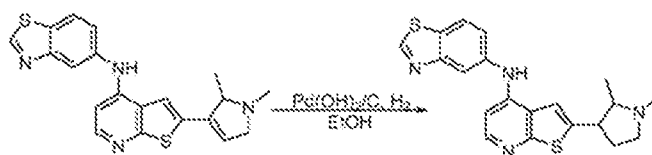
[0513]



[0514] A una solución de *N*-(2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 25**, 395 mg, 1,080 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (10 mL) se añadió AcOH (0,01 mL, 0,110 mmol, 0,10 equiv.), HCHO (97 mg, 3,250 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla se agitó durante 10 min a 0°C. A continuación, se añadió lentamente NaBH₃CN (204 mg, 3,250 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. TLC mostró la reacción fue completa. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (0,05 % de TFA), fase móvil B: ACN; caudal: 25 mL/min; Gradiente: 30 % de B a 45 % de B en 8 min; 254/220 nm; Ta: 6,75 min) para proporcionar *N*-(2-(1,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 27**, 33,6 mg, 8 %) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,33- 8,25 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,45 (brs, 1H), 5,00 - 4,80 (m, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 1,76 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 379 [M+H]⁺.

Ejemplo 28: Síntesis de *N*-(2-(1,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

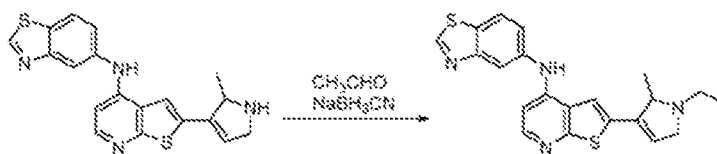
[0515]



[0516] A una solución de *N*-(2-(1,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 27**, 80 mg, 0,210 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (10 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (80 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó durante 48 h a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno (1-3 atm.). La TLC mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (0,05 % de TFA), fase móvil B: ACN; caudal: 25 mL/min; gradiente: 30 % B a 50 % B en 8 min; 254/220 nm; Ta: 7,65 min) para proporcionar *N*-(2-(1,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 28**, 12,1 mg, 15 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 9,40 (s, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,42 - 3,84 (m, 2H), 3,83- 3,39 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,84 - 2,67 (m, 1H), 2,64 - 2,35 (m, 1H), 1,55 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H). CLEM (ESI, *m/z*): 381 [M+H]⁺.

Ejemplo 29: Síntesis de *N*-(2-(1-etil-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

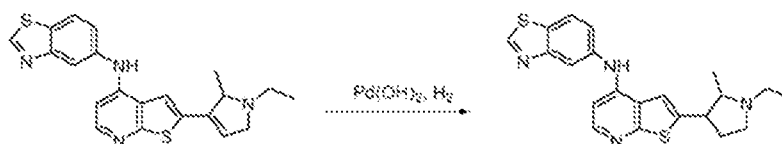
[0517]



[0518] A una solución de *N*-(2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 25**, 120 mg, 0,328 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (5 mL) se añadió CH₃CHO (29 mg, 0,658 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió NaBH₃CN (62 mg, 0,986 mmol, 3,00 equiv.). Después de agitar durante 1 h, la CLEM mostró que la reacción se había completado. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EA/PE = 1/2) para proporcionar *N*-(2-(1-etil-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 29**, 100 mg, 78 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 393 [M+H]⁺.

Ejemplo 30: Síntesis de *N*-(2-(1-etil-2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

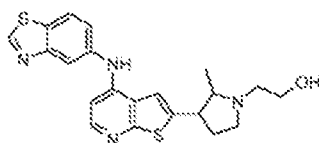
[0519]



[0520] Una solución de *N*-(2-(1-etil-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-benzo[d]stiazol-5-amina (**Ejemplo 29**, 100 mg, 0,254 mmol, 1,00 equiv.) y Pd(OH)₂ (100 mg) en etanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de H₂ (1-3 atm.). La CLEM mostró que la reacción se había completado. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; fase móvil A: agua (0,05 % de TFA), fase móvil B: ACN; caudal: 25 mL/min; gradiente: 10 % B a 50 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,65 min) para dar el producto deseado *N*-(2-(1-etil-2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 30**, 32,4 mg, 32 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,38 (s, 1H), 8,27-8,25 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,32 - 4,29 (m, 1H), 4,27 - 3,92 (m, 2H), 3,84 - 3,48 (m, 2H), 2,72-2,70 (m, 1H), 2,69-2,67 (m, 1H), 1,55 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 1,54-1,43 (m, 3H), 1,41-1,26 (m, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 395 [M+H]⁺.

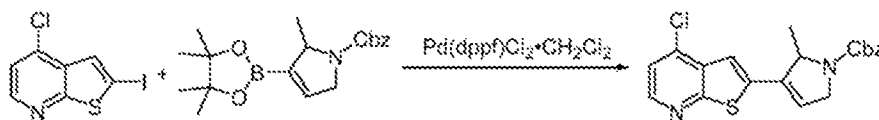
Ejemplo 31: Síntesis de 2-(3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)etan-1-ol

[0521]



Paso 1

[0522]



[0523] A una solución de 4-cloro-2-yodo-tieno[2,3-b]piridina (2,0 g, 6,770 mmol, 1,00 equiv), *t*-BuONa (1,9 g, 20,300 mmol, 3,00 equiv) y 2-metilo-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato de bencilo (2,5 g, 7,440 mmol, 1,10 equiv.) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (3 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (552 mg, 0,680 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (PE/EA = 3/1) para proporcionar bencilo 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de metilo (**Ejemplo 31-1,2,4** g, 91 %) como un sólido de color amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 385 [M+H]⁺.

Paso 2

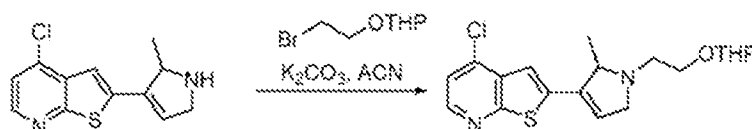
[0524]



[0525] 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 31-1**, 420 mg, 1,090 mmol, 1,00 equiv) se disolvió en HBr (40 % en AcOH, 10 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La CLEM mostró que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó y dio 4-cloro-2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**Ejemplo 31-2**, 273 mg, crudo). CLEM (ESI, *m/z*): 251 [M+H]⁺.

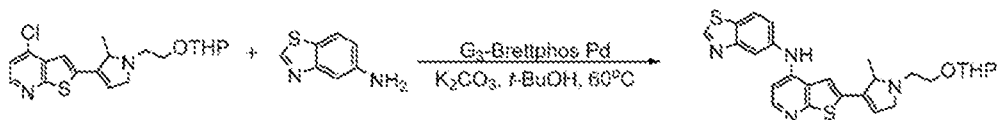
Paso 3

[0526]



[0527] A una solución de 4-cloro-2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**Ejemplo 31-2**, 350 mg, 1,400 mmol, 1,00 equiv.) y K_2CO_3 (577 mg, 4,190 mmol, 3,00 equiv.) en DMF (7 mL) se añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (437 mg, 2,090 mmol, 1,50 equiv.). A continuación, se añadió TEA para ajustar el pH a 8-9. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE:EA = 1:1) para proporcionar 4-cloro-2-(2-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**Ejemplo 31-3**, 30 mg, 6 %). CLEM (ESI, m/z): 379 $[M+H]^+$.

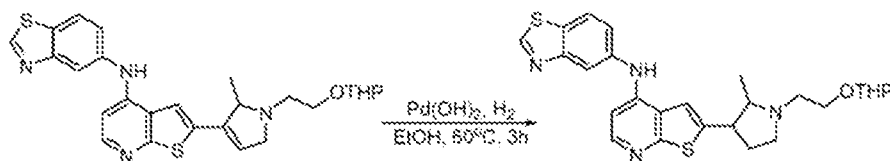
Paso 4



[0528] 4-cloro-2-(2-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**Ejemplo 31-3**, 140 mg, 0,370 mmol, 1,00 equiv.), benzo[d]tiazol-5-amina (83 mg, 0,550 mmol, 1,49 equiv.), G3-BrettPhos Pd (33 mg, 0,040 mol, 0,10 equiv.) y K_2CO_3 (143 mg, 1,110 mmol, 3,00 equiv.) se disolvieron en terc-butanol (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h en una atmósfera de N_2 . El sólido se filtró y la filtración se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH:DCM = 1:15) para dar *N*-(2-(2-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 31-4**, 50 mg, 23 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 493 $[M+H]^+$.

Paso 5

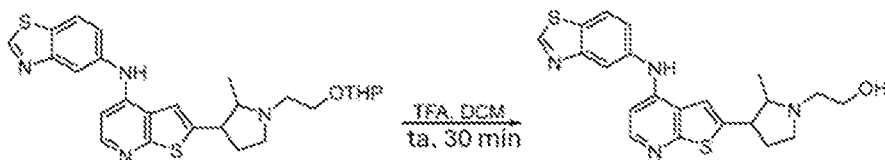
[0529]



[0530] *N*-(2-(2-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 31-4**, 50 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv.) se disolvió en etanol (50 mL), luego $Pd(OH)_2$ al 10 % (50 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó a 60 °C en una atmósfera de H_2 (5 atm.) durante 3 h. El sólido se filtró y la filtración se concentró hasta *N*-(2-(2-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 31-5**, 50 mg, crudo) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 495 $[M+H]^+$.

Paso 6

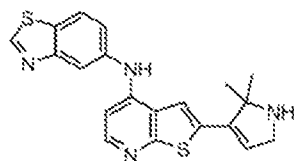
[0531]



[0532] *N*-(2-(2-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 31-5**, 50 mg, 0,100 mmol, 1,00 equiv.) se disolvió en DCM (10 mL) y se añadió TFA (5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La CLEM mostró que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Condición de separación: Columna: Columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 μ m, 19 x 250 mm; Fase móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: 10 % B a 30 % B en 9 min; 254/210 nm; T_R : 8,65 min.) para dar 2-(3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)etan-1-ol (**Ejemplo 31**, 10,6 mg, 26 %) como un sólido amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,36 (s, 1H), 8,23- 8,21 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,28- 4,13 (m, 1H), 3,93- 3,85 (m, 3H), 3,70 - 3,31 (m, 4H), 2,80 - 2,50 (m, 2H), 1,56 - 1,20 (d, 3H). CLEM (ESI, m/z): 411 $[M+H]^+$.

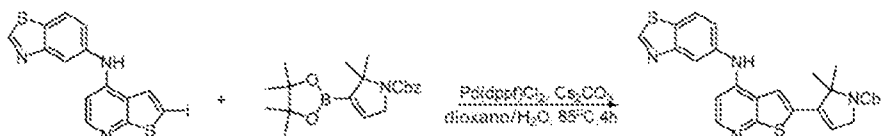
Ejemplo 32: Síntesis de *N*-(2-(2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0533]



Paso 1

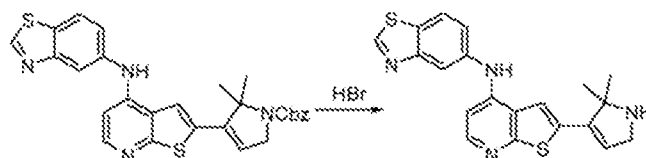
[0534]



[0535] A una solución de 2,2-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 0,840 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (0,6 mL) se añadió *N*-(2-yodotieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina (378 mg, 0,920 mmol, 1,10 equiv.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (69 mg, 0,080 mmol, 0,10 equiv.) y Cs₂CO₃ (1,6 g, 5,040 mmol, 6,00 equiv) en atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante 4 h a 85 °C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución se concentró, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CCF preparativa (PE/EA = 1/1) para dar bencilo 3-(4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (**Ejemplo 32-1**, 100 mg, 23 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 513 [M+H]⁺.

Paso 2

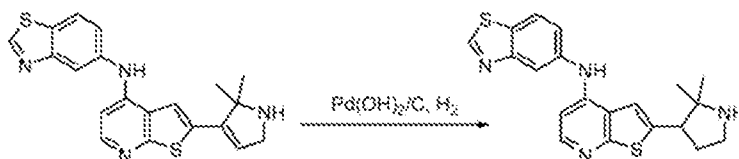
[0536]



[0537] A una solución agitada de HBr (33 % en AcOH) (1 mL) se le añadió bencilo 3-(4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (**Ejemplo 32-1**, 60 mg, 0,120 mmol, 1,00 equiv.). La solución de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La TLC mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, columna XBridge Prep C18 OBD; 5 mm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (0,05 % TFA) y ACN (30 % hasta 60 % en 8 min); detector, 254/210 nm. La mezcla se secó mediante liofilización para dar *N*-(2-(2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno-[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina (**Ejemplo 32**, 26,5 mg, 60 %) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,39 (s, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 2H), 8,15 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,41 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 1,87 (s, 6H). CLEM (ESI, *m/z*): 379 [M+H]⁺.

Ejemplo 33: Síntesis de *N*-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina

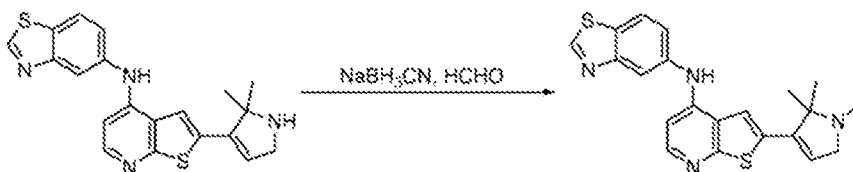
[0538]



[0539] A la solución de *N*-(2-(2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 32**, 100 mg, 0,260 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (15 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (200 mg, 2,00 p/p) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se desgasificó y se rellenó con hidrógeno. La reacción se agitó durante 2 días a 60°C en una atmósfera de H₂ (1-3 atm.). La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA=1/1) y HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, columna XBridge Prep C18 OBD; 5 mm, 19 x 150 mm; fase móvil, Agua (0,05 % TFA) y ACN (15 % hasta 18 % en 7 min); detector, 254/210 nm. La mezcla se secó mediante liofilización para dar *N*-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 33**, 5,2 mg, 5 %) como un semisólido de color amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,36 (s, 1H), 8,30 - 8,15 (m, 2H), 8,11 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,76 - 3,49 (m, 3H), 2,70 - 2,55 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 381 [M+H]⁺.

Ejemplo 34: Síntesis de *N*-(2-(1,2,2-trimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

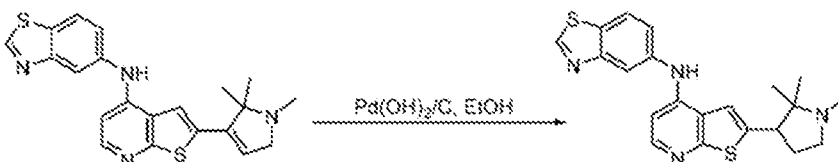
[0540]



[0541] A una solución de *N*-(2-(2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 32**, 200 mg, 0,530 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (10 mL) se añadió HCHO (64 mg, 0,790 mmol, 1,50 equiv.) y se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente, seguido de la adición de NaBH₃CN (100 mg, 1,590 mmol, 3,00 equiv.). La reacción se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, columna Sunfire Prep C18 OBD; 10 mm, 19 x 250 mm; fase móvil, agua (0,05 % TFA) y ACN (20 % hasta 40 % en 8 min); detector, 254/210 nm. La mezcla se secó mediante liofilización para dar el compuesto deseado *N*-(2-(1,2,2-trimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 34**, 22,8 mg, 11 %) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,38 (s, 1H), 8,31 - 8,22 (m, 2H), 8,14 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,45 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,85 (s, 6H). CLEM (ESI, *m/z*): 393 [M+H]⁺.

Ejemplo 35: Síntesis de *N*-(2-(1,2,2-trimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0542]

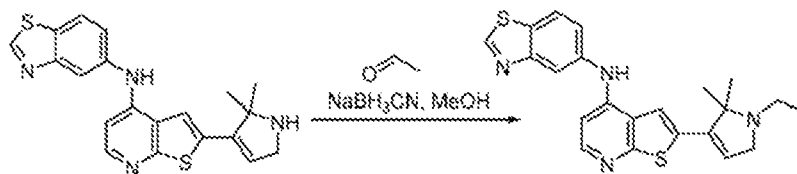


[0543] A una solución de *N*-(2-(1,2,2-trimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 34**, 95 mg, 0,240 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20 mL) se añadió Pd(OH)₂ seco (95 mg, 1,00 p/p). La solución se desgasificó y se rellenó con hidrógeno. La reacción se agitó durante 72 h a 60 °C en una atmósfera de H₂ (1-3 atm.). La CLEM mostró que la reacción se había completado y el sólido se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, columna XBridge BEH130 Prep C18 OBD; 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (0,05 % TFA) y ACN (15 % hasta 50 % en 8 min); detector, 254/210 nm. La mezcla se secó mediante liofilización para dar el compuesto deseado *N*-(2-(1,2,2-trimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 35**, 26,3 mg, 28 %) como un semisólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,38 (s, 1H), 8,35 - 8,20 (m,

2H), 8,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 1H), 3,79 (t, $J = 10,1$ Hz, 1H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). CLEM (ESI, m/z): 395 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36: Síntesis de *N*-(2-(1-etil-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

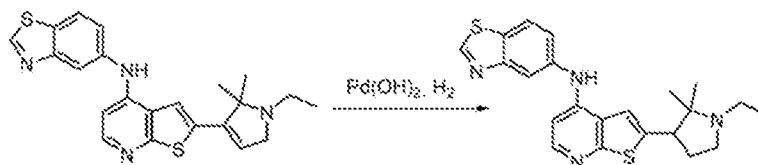
[0544]



[0545] A una solución de *N*-(2-(2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 32**, 50 mg, 0,130 mmol, 1,00 equiv.) en CH_3OH (5 mL) se añadió CH_3CHO (6 mg, 0,130 mmol, 1,00 equiv.) y NaBH_3CN (25 mg, 0,390 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 15:1$) para dar el producto deseado *N*-(2-(1-etil-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 36**, 20 mg, 37 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 407 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37: Síntesis de *N*-(2-(1-etil-2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

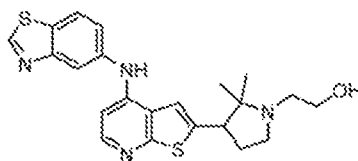
[0546]



[0547] A una solución de *N*-(2-(1-etil-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 36**, 20 mg, 0,050 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (5 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno (2-3 atm.) durante 24 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna de preparación SunFire C_{18} OBD, 100 Å, 5 μm , 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 15 % B a 27 % B en 8 min; 254/210 nm; T_a : 5,3 min. La purificación dio el producto deseado *N*-(2-(1-etil-2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 37**, 16,2 mg, 81 %). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,39 (s, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 2H), 8,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 1H), 3,18 - 3,06 (m, 2H), 2,73 - 2,60 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,24 (s, 3H). CLEM (ESI, m/z): 409 $[M+H]^+$.

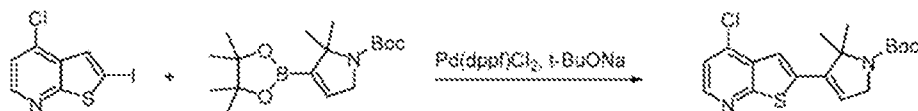
Ejemplo 38: Síntesis de 2-(3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etanol-1-ol

[0548]



Paso 1

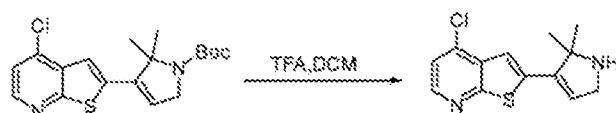
[0549]



[0550] A una solución agitada de 4-cloro-2-yodotieno[2,3-b]piridina (4,5 g, 15,227 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (30 mL) y H₂O (5 mL) se le añadió 5,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-2H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,9 g, 18,270 mmol, 1,20 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (1,1 g, 1,520 mmol, 0,10 equiv) y *t*-BuONa (4,4 g, 45,680 mmol, 3,00 equiv) a 70 °C durante 4 h en atmósfera de N₂. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (EA/PE=1/1) para proporcionar el producto deseado 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 38-1**, 4,4 g, 79 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 365 [M+H]⁺.

Paso 2

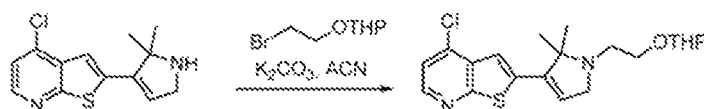
[0551]



[0552] A una solución agitada de 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 38-1**, 700 mg, 1,750 mmol, 1,00 equiv.) se añadió DCM (4 mL) y TFA (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto 4-cloro-2-(2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**Ejemplo 38-2**, 400 mg). CLEM (ESI, *m/z*): 265 [M+H]⁺.

Paso 3

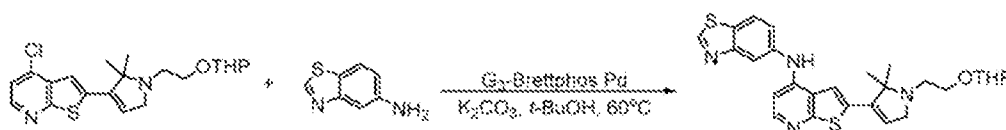
[0553]



[0554] A una solución agitada de 4-cloro-2-(2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**Ejemplo 38-2**, 400 mg, 1,510 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (5 mL) se añadió 2-(2-bromoetoxy)tetrahidropirano (474 mg, 2,267 mmol, 1,50 equiv.), K₂CO₃ (625 mg, 4,530 mmol, 3,00 equiv.) y Et₃N (168 mg, 1,660 mmol, 1,10 equiv.) a 80 °C durante la noche. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (EA/PE = 1/1) para proporcionar el producto deseado 4-cloro-2-(2-(2,2-dimetil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-2-il)tetrahidropirano-2-yl)tetrahidropirano (**Ejemplo 38-3**, 200 mg, 34 %) como un aceite amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 393 [M+H]⁺.

Paso 4

[0555]

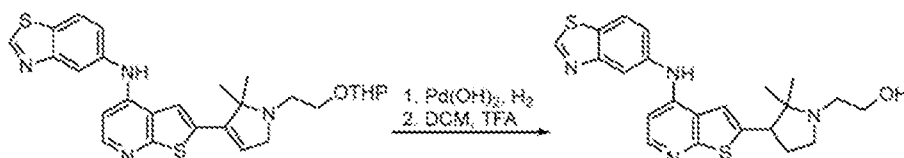


[0556] En un tubo sellado de 25 ml purgado y mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-cloro-2-(2,2-dimetil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**Ejemplo 38-3**, 105 mg, 0,270 mmol, 1,00 equiv.), benzo[d]tiazol-5-amina (40 mg, 0,270 mmol, 1,00 equiv), K₂CO₃ (111 mg, 0,800 mmol, 3,00 equiv), G3-brettphos Pd (24 mg, 0,030 mmol, 0,10 equiv) y *tert*-butanol (5 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 60 °C. La solución se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (EA/PE = 2/1) para dar el producto deseado *N*-(2-(2-(2,2-dimetil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-2-il)tetrahidropirano-2-yl)tetrahidropirano-2-yl)-2-thienylamine.

1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 38-4**, 65 mg, 48 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, m/z): 507 [M+H]⁺.

Paso 5

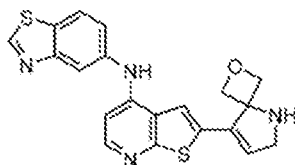
[0557]



[0558] Una mezcla de *N*-(2-(2,2-dimetil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 38-4**, 25 mg, 0,049 mmol, 1,00 equiv.) y Pd(OH)₂/C (25 mg, 1,00 p/p) en EtOH (2 mL) se agitó durante la noche a 65 °C en una atmósfera de H₂ (1-3 atm.). CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se disolvió con DCM (2 mL) y se añadió TFA (1 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; fase móvil A: agua (0,05 % TFA), fase móvil B: ACN; flujo velocidad: 25 mL/min; gradiente: 10 % B a 30 % B en 9 min; 254/210 nm; Ta: 8,65 min) para dar el producto deseado 2-(3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)etan-1-ol (**Ejemplo 38**, 7,4 mg, 36 %) como un Blanco sólido. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,34 (s, 1H), 8,31 - 8,22 (m, 2H), 8,14 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,06 - 3,83 (m, 4H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 2,83 - 2,31 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). CLEM (ESI, m/z): 425 [M+H]⁺.

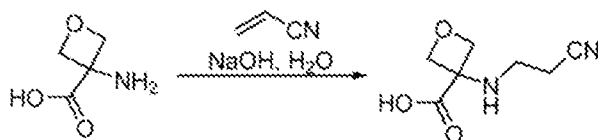
Ejemplo 39: Síntesis de *N*-(2-(2-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-7-en-8-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0559]



Paso 1

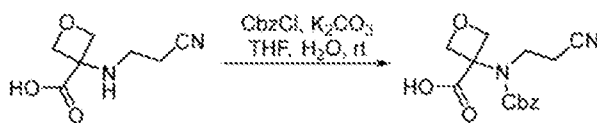
[0560]



[0561] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó ácido 3-aminooxetano-3-carboxílico (9,0 g, 76,860 mmol, 1,00 equiv.), acrilonitrilo (8,2 g, 153,710 mmol, 2,00 equiv.), NaOH (3,4 g, 84,540 mmol, 1,20 equiv.) y agua (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 60 °C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto ácido 3-((2-cianoetil)amino)oxetano-3-carboxílico (**Ejemplo 39-1**) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (ESI, m/z): 171 [M+H]⁺.

Paso 2

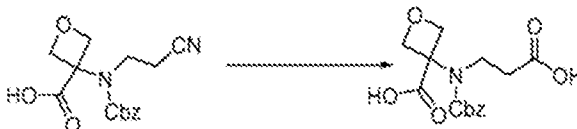
[0562]



[0563] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó ácido 3-(2-cianoetilamino)oxetano-3-carboxílico (**Ejemplo 39-1**, 13,1 g, 76,980 mmol, 1,00 equiv.), carbonocloridato de bencilo (15,8 g, 92,380 mmol, 1,20 equiv.), K_2CO_3 (16,3 g, 153,960 mmol, 2,00 equiv.), THF (50 mL) y agua (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash inversa. La purificación dio el producto deseado ácido 3-[benciloxicarbonil(2-cianoetil)amino]oxetano-3-carboxílico (**Ejemplo 39-2**, 2,9 g, 12 %) en forma de un sólido blanco. CLEM (ESI, m/z): 305 $[M+H]^+$.

Paso 3

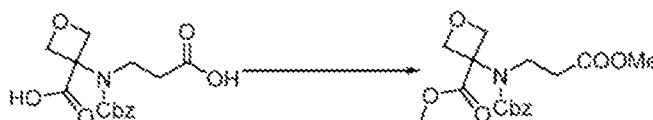
[0564]



[0565] Una mezcla de ácido 3-[benciloxicarbonil(2-cianoetil)amino]oxetano-3-carboxílico (**Ejemplo 39-2**, 22,0 g, 72,300 mmol, 1,00 equiv.), KOH (20,3 g, 361,490 mmol, 5,00 equiv.) y agua (100 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash inversa para dar el producto deseado ácido 3-[benciloxicarbonil(2-carboxietil)amino]oxetano-3-carboxílico (**Ejemplo 39-3**, 17,0 g, 72 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI, m/z): 324 $[M+H]^+$.

Paso 4

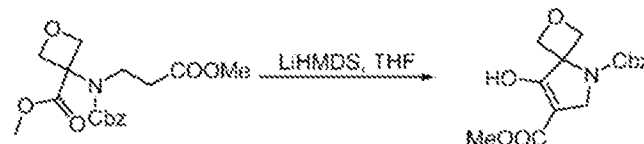
[0566]



[0567] Una mezcla de ácido 3-[benciloxicarbonil(2-carboxietil)amino]oxetano-3-carboxílico (**Ejemplo 39-3**, 16,0 g, 49,490 mmol, 1,0 equiv.), yodometano (15,4 g, 108,880 mmol, 2,20 equiv.) y DMF (50 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash inversa para dar el producto deseado 3-[benciloxicarbonil(3-metoxi-3-oxo-propil)amino]oxetano-3-carboxilato de metilo (**Ejemplo 39-4**, 3,7 g, 21 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI, m/z): 352 $[M+H]^+$.

Paso 5

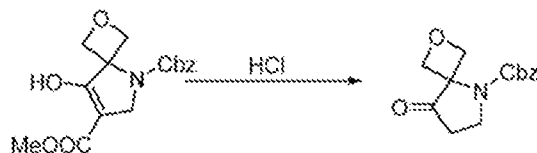
[0568]



[0569] A una solución de 3-[benciloxicarbonil(3-metoxi-3-oxopropil)amino]oxetano-3-carboxilato de metilo (**Ejemplo 39-4**, 3,7 g, 10,530 mmol, 1,00 equiv.) en THF (30 mL) se le añadió LiHMDS. (3,5 g, 21,06 mmol, 2,00 equiv.) gota a gota a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash inversa para dar el producto deseado 8-hidroxi-2-oxa-5-aza-espiro[3.4]oct-7-eno-5,7-dicarboxilato de 5-bencilo (**Ejemplo 39-5**, 3 g, 89 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI, m/z): 320 $[M+H]^+$.

Paso 6

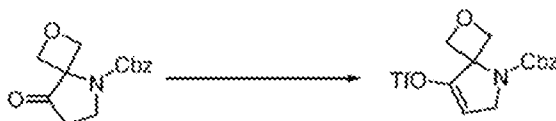
[0570]



[0571] Una mezcla de 8-hidroxi-2-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-7-eno-5,7-dicarboxilato de O5-bencilo O7-metilo (**Ejemplo 39-5**, 3,7 g, 11,590 mmol, 1,00 equiv.), HCl (12 M en agua, 3 mL) y agua (50 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 25 ml. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 100 °C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EA/PE = 1/5) para dar el producto deseado 8-oxo-2-oxa-5-azaspiro[3.4]octano-5-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 39-6**), 577 mg, 19 %) como un aceite marrón. CLEM (ESI, *m/z*): 262 [M+H]⁺.

Paso 7

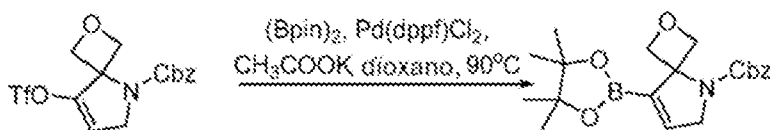
[0572]



[0573] A una solución de 8-oxo-2-oxa-5-azaspiro[3.4]octano-5-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 39-6**, 100 mg, 0,190 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (2 mL) se añadió TFA (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EA/PE = 1/20) para proporcionar el producto deseado 8-(trifluorometilsulfonyloxi)-2-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-7-eno-5-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 39-7**, 66,5 mg, 44 %) como un semisólido. CLEM (ESI, *m/z*): 394 [M+H]⁺.

Paso 8

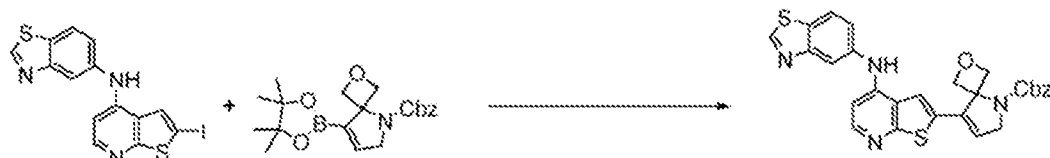
[0574]



[0575] Una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (482 mg, 1,900 mmol, 1,20 equiv.), 8-(trifluorometilsulfonyloxi)-2-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-7-eno-5-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 39-7**, 622 mg, 1,580 mmol, 1,00 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (116 mg, 0,160 mmol, 0,10 equiv.), CH₃COOK (399 mg, 4,740 mmol, 3,00 equiv.) y 1,4-dioxano (15 mL) se colocaron en un matraz de fondo rondo de 100 ml. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (PE/EA = 10/1) para proporcionar el producto deseado bencilo 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-oxa-5-azaespiro[3.4]oct-7-eno-5-carboxilato (**Ejemplo 39-8**, 375 mg, 82 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 372 [M+H]⁺.

Paso 9

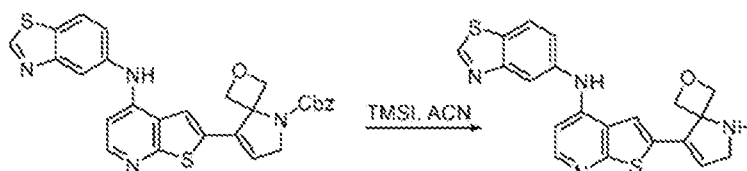
[0576]



[0577] Una mezcla de 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-7-eno-5-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 39-8**, 375 mg, 1,010 mmol, 1,00 equiv.), *N*-(2-yodotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (409 mg, 1,000 mmol, 1,00 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,100 mmol, 0,10 equiv.), Cs₂CO₃ (977 mg, 3,000 mmol, 3,00 equiv.), 1,4-dioxano (15 mL) y agua (1,5 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 50 ml. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para proporcionar el producto deseado 8-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-oxa-5-azaespiro[3.4]oct-7-eno-5-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 39-9**, **90** mg, 17 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 527 [M+H]⁺.

Paso 10

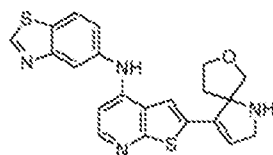
[0578]



[0579] Una mezcla de 8-[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il]-2-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-7-eno-5-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 39-9**, 70 mg, 0,130 mmol, 1,00 equiv.), TMSI (70 mg, 0,870 mmol, 7,00 equiv.) y ACN (15 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se inactivó con TEA y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep OBD C18 Columna 30 x 150 mm; 5 mm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 20 % B a 38 % B en 7,5 min; 210/254 nm; Ta: 7,15 min. La purificación dio el producto deseado *N*-(2-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]oct-7-en-8-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 39**, 19,6 mg, 38 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,48 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 17,9, 2,3 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,37 (s, 1H), 1,70 (s, 1H). CLEM (ESI, *m/z*): 393 [M+H]⁺.

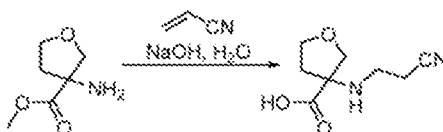
Ejemplo 40: Síntesis de *N*-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0580]



Paso 1

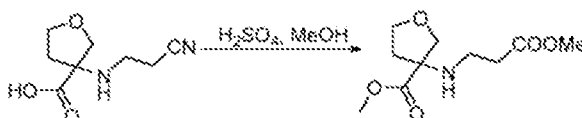
[0581]



[0582] Una mezcla de 3-aminotetrahydrofuran-3-carboxilato de metilo (15,0 g, 103,330 mmol, 1,00 equiv.), prop-2-enenitrilo (11,0 g, 206,670 mmol, 2,00 equiv.) y NaOH (4,1 g, 103,330 mmol, 1,00 equiv.) en agua (33 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 500 ml. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró para dar 20 g del producto bruto ácido 3-((2-cianoetil)amino)tetrahydrofuran-3-carboxílico (**Ejemplo 40-1**), en forma de un sólido amarillo. CLEM (ESI, m/z): 185 $[M+H]^+$.

Paso 2

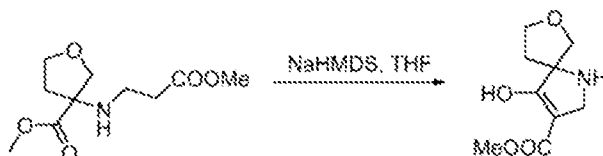
[0583]



[0584] Una mezcla de ácido 3-((2-cianoetil)amino)tetrahydrofuran-3-carboxílico (**Ejemplo 40-1**, 20 g, 108,580 mmol, 1,00 equiv.), metanol (150 mL) y H_2SO_4 (30 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 70 °C. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar el producto deseado 3-((3-metoxi-3-oxopropil)amino)tetrahydrofuran-3-carboxilato de metilo (**Ejemplo 40-2**, 10,5 g). 44 % para 2 pasos) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, m/z): 232 $[M+H]^+$.

Paso 3

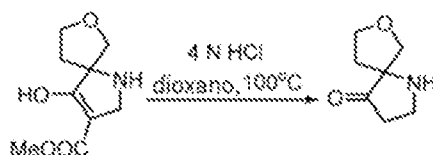
[0585]



[0586] Una mezcla de 3-((3-metoxi-3-oxo-propil)amino)tetrahydrofuran-3-carboxilato de metilo (**Ejemplo 40-2**, 10,5 g, 45,410 mmol, 1,00 equiv.), LiHMDS (15,2 g, 90,810 mmol, 2,00 equiv.) y THF (91 mL) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 500 ml. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0°C. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se inactivó con HCl (1 N, 136 mL) y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). La fase orgánica combinada se concentró para dar 15 g del producto bruto 4-hidroxi-7-oxa-1-azaespiro[4.4]non-3-eno-3-carboxilato de metilo (**Ejemplo 40-3**) como un aceite marrón. CLEM (ESI, m/z): 200 $[M+H]^+$.

Paso 4

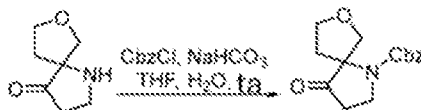
[0587]



[0588] Una mezcla de 4-hidroxi-7-oxa-1-azaespiro[4.4]non-3-eno-3-carboxilato de metilo (**Ejemplo 40-3**, 15,0 g, 75,300 mmol, 1,00 equiv.) y HCl (4N en agua, 95 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 70 °C. La CLEM mostró que la reacción se había completado y la mezcla se concentró para dar 11 g del producto bruto 7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-ona (**Ejemplo 40-4**) en forma de un aceite amarillo. CLEM (ESI, m/z): 142 $[M+H]^+$.

Paso 5

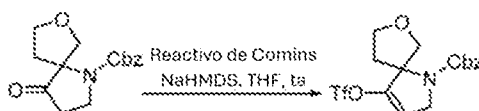
[0589]



[0590] Una mezcla de 7-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-4-ona (**Ejemplo 40-4**, 11,0 g, 77,920 mmol, 1,00 equiv), carbonocloridato de bencilo (15,9 g, 93,500 mmol, 1,20 equiv), K_2CO_3 (24,8 g, 233,760 mmol, 3,00 equiv.), THF (120 mL) y agua (15 mL) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (DCM/MeOH = 80/1) para proporcionar el producto deseado 4-oxo-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 40-5**, 4,5 g, 21 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, m/z): 276 $[M+H]^+$.

Paso 6

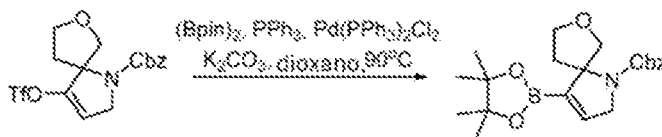
[0591]



[0592] Una mezcla de 4-oxo-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 40-5**, 4,5 g, 16,160 mmol, 1,00 equiv.), NaHMDS (3,8 g, 21,010 mmol, 1,30 equiv.) y se colocó THF (80 mL) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a -78°C . Se añadió N-(5-cloro-2-piridil)-1,1,1-trifluoro-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (8,2 g, 21,010 mmol, 1,30 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78°C . A continuación, se dejó que la temperatura de reacción aumentara hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE/EA = 40/1) para proporcionar el producto deseado bencilo 4-(((trifluorometil)sulfonyl)-oxi)-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-eno-1-carboxilato (**Ejemplo 40-6**, 6,6 g, 99 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, m/z): 408 $[M+H]^+$.

Paso 7

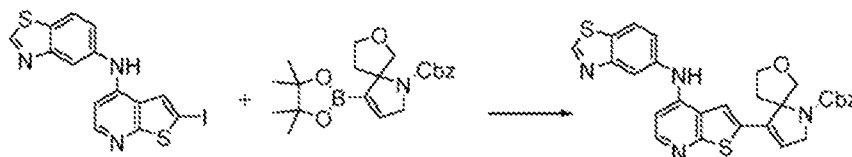
[0593]



[0594] Una mezcla de 4-(((trifluorometil)sulfonyl)-oxi)-7-oxa-1-azaespiro[4.4]non-3-eno-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 40-6**, 6,6 g, 16,200 mmol, 1,00 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4,9 g, 19,440 mmol, 1,20 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,2 g, 1,620 mmol, 0,10 equiv.) y CH_3COOK (4,1 g, 48,610 mmol, 3,00 equiv.) en 1,4-dioxano (80 mL) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 25 ml. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 90°C en una atmósfera de nitrógeno. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE/EA = 4/1) para proporcionar el producto deseado bencilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-oxa-1-azaespiro[4.4]non-3-eno-1-carboxilato (**Ejemplo 40-7**, 2,6 g, 42 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, m/z): 386 $[M+H]^+$.

Paso 8

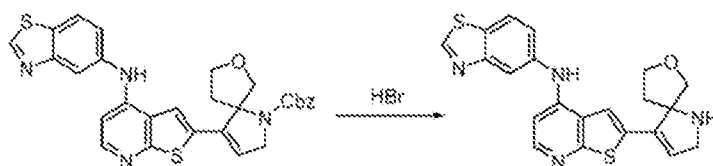
[0595]



[0596] Una mezcla de N-(2-yodotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (1,1 g, 2,600 mmol, 1,00 equiv), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-eno-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 40-7**, 1,0 g, 2,600 mmol, 1,00 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (190 mg, 0,2600 mmol, 0,10 equiv), Cs₂CO₃ (2,5 g, 7,790 mmol, 3,00 equiv), 1,4-dioxano (15 mL) y agua (1,5 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice sobre gel de sílice (EA/PE = 1/1) para dar el producto deseado bencilo 4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-eno-1-carboxilato (**Ejemplo 40-8**, 700 mg, 50 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 541 [M+H]⁺.

Paso 9

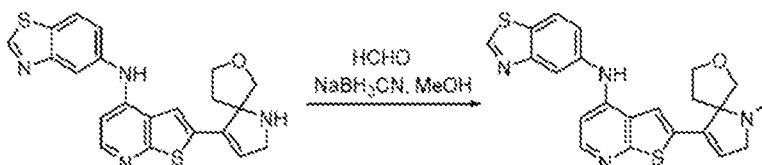
[0597]



[0598] Una mezcla de bencilo 4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-eno-1-carboxilato (**Ejemplo 40-8**, 100 mg, 0,180 mmol, 1,00 equiv.) y HBr (40 % en agua, 5 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, 13 nm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 30 % B a 50 % B en 10 min; 254/210 nm; Ta: 9,65 min. La purificación dio el producto deseado N-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 40**, 33,4 mg, 46 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,30 (s, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 2H), 8,00 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,39 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,07 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 3,92 (td, *J* = 9,3, 6,3 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,70 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,51 (dt, *J* = 13,1, 9,2 Hz, 1H), 2,06 (ddd, *J* = 13,0, 6,1, 2,6 Hz, 1H). CLEM (ESI, *m/z*): 407 [M+H]⁺.

Ejemplo 41: Síntesis de N-(2-(1-metil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0599]

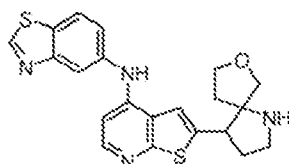


[0600] Una mezcla de N-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 40**, 100 mg, 0,250 mmol, 1,00 equiv.), TEA (0,1 ml, 0,740 mmol, 3,00 equiv.), HCHO (74 mg, 2,460 mmol, 1,50 equiv.), AcOH (0,14 ml, 2,460 mmol, 10,00 equiv.) en metanol (5 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas, seguido de la adición de NaBH₃CN (46 mg, 0,740 mmol, 3,00 equiv.). CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado N-(2-(1-metil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 41**, 26 mg, 25 %) como un sólido

amarillo. Columna: Columna XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 μ m, 13 nm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 10 % B a 40 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 6,95 min. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,41 (s, 1H), 8,30 - 8,27 (m, 2H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,69 - 6,24 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,13 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,91 - 2,58 (m, 2H). CLEM (ESI, m/z): 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

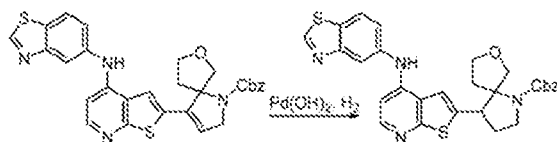
Ejemplo 42: Síntesis de *N*-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0601]



Paso 1

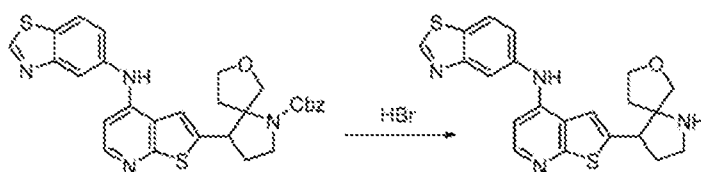
[0602]



[0603] Una mezcla de bencilo 4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano-1-carboxilato (**Ejemplo 40-8**, 200 mg, 0,370 mmol, 1,00 equiv.) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (200 mg, 1,00 p/p) en etanol (15 mL) en un matraz de fondo redondo de 25 ml. La mezcla resultante se agitó durante 36 h en una atmósfera de hidrógeno (1-3 atm) a 60°C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE/EA = 1/1) para proporcionar el producto deseado bencilo 4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7-oxa-1-azaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato (**Ejemplo 42-1**, 105 mg, 52 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, m/z): 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2

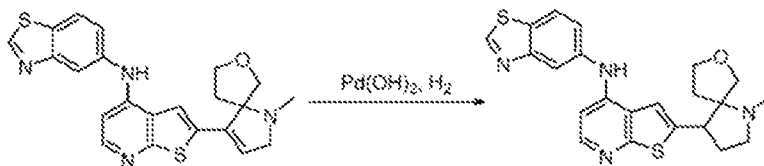
[0604]



[0605] Una solución de bencilo 4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7-oxa-1-aza-espiro[4.4]nonano-1-carboxilato (**Ejemplo 42-1**, 105 mg, 0,190 mmol, 1,00 equiv.) en HBr (40 % en agua, 5 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La CLEM mostró que la reacción se había completado y la mezcla se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm 5 μ m; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 25 mL/min; gradiente: 20 % B a 45 % B en 9 min; 254/210 nm; Ta: 7,95 min) para dar el producto deseado *N*-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 42**, 34 mg, 44 %) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 2H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,73 (m, 3H), 3,70 - 3,45 (m, 2H), 3,41 - 3,28 (m, 1H), 3,30 - 3,01 (m, 1H), 2,60 - 1,62 (m, 4H). CLEM (ESI, m/z): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 43: Síntesis de *N*-(2-(1-metil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

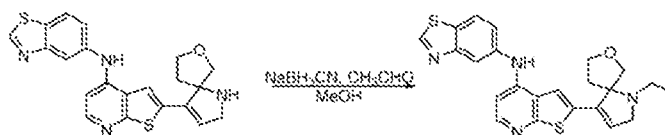
[0606]



[0607] Una mezcla de *N*-(2-(1-metil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 41**, 50 mg, 0,120 mmol, 1,00 equiv.) y Pd(OH)₂ (50 mg, 1,00 p/p) en etanol (4 mL) se agitaron a 60 °C durante 12 horas en Atmósfera H₂ (1-3 atm.). La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró con ayuda de celite y la filtración se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado *N*-(2-(1-metil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 43**, 26,7 mg, 53 %) como un sólido amarillo. Columna: Columna XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, 13 nm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 10 % B a 40 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 6,95 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,44 - 8,21 (m, 3H), 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,53 - 3,94 (m, 4H), 3,91 - 3,53 (m, 3H), 3,03 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H), 2,89 - 2,09 (m, 4H). CLEM (ESI, *m/z*): 423 [M+H]⁺.

Ejemplo 44: Síntesis de *N*-(2-(1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

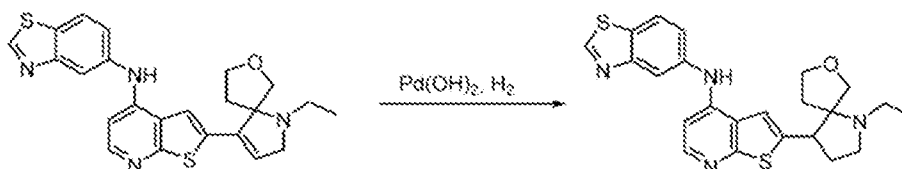
[0608]



[0609] Una mezcla de *N*-(2-(1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 40**, 100 mg, 0,250 mmol, 1,00 equiv), TEA (0,1 ml, 0,740 mmol, 3,00 equiv), CH₃CHO (5 M en THF, 0,5 mL) y AcOH (0,14 ml, 2,460 mmol, 10,00 equiv.) en metanol (5 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas, seguido de la adición de NaBH₃CN (46 mg, 0,740 mmol, 3,00 equiv.). CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado *N*-(2-(1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 44**, 33,9 mg, 32 %) como un sólido amarillo. Columna: Columna XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, 13 nm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 10 % B a 35 % B en 10 min; 254/210 nm; Ta: 9,56 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,35 - 8,24 (m, 2H), 8,14 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,72 - 3,97 (m, 6H), 3,72 - 3,45 (m, 2H), 3,01 - 2,47 (m, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 435[M+H]⁺.

Ejemplo 45: Síntesis de *N*-(2-(1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

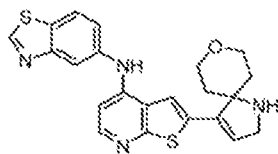
[0610]



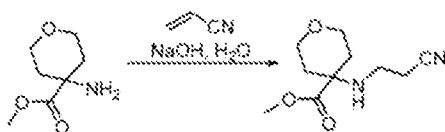
[0611] Una mezcla de *N*-(2-(1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 44**, 50 mg, 0,120 mmol, 1,00 equiv.) y Pd(OH)₂ (50 mg, 1,00 p/p) en etanol (4 mL) se agitaron a 60 °C durante 12 horas. bajo atmósfera de H₂ (1-3 atm.). CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado *N*-(2-(1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 45**, 16,2 mg, 50 %) como un sólido amarillo. Columna: Columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 15 % B a 20 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 5,76 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,35 - 8,24 (m, 2H), 8,16 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,51 - 3,80 (m, 5H), 3,69 - 3,42 (m, 4H), 2,90 - 2,08 (m, 4H), 1,58 - 1,25 (m, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 437[M+H]⁺.

Ejemplo 46: Síntesis de *N*-(2-(8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0612]

*Paso 1*

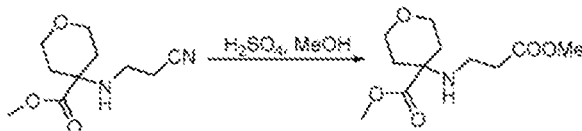
[0613]



[0614] A una solución de 4-aminotetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (2,0 g, 12,560 mmol, 1,00 equiv.) en agua (3 mL) se le añadió NaOH (0,5 g, 12,560 mmol, 1,00 equiv.) a 0 °C. seguido de la adición gota a gota de prop-2-enenitrilo (0,7 ml, 12,560 mmol, 1,00 equiv.). La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. A continuación, se añadió otra porción de prop-2-enonitrilo (0,7 ml, 12,560 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se concentró. El producto bruto 4-((2-cianoetil)-amino)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (**Ejemplo 46-1**) se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (ESI, *m/z*): 213 [M+H]⁺.

Paso 2

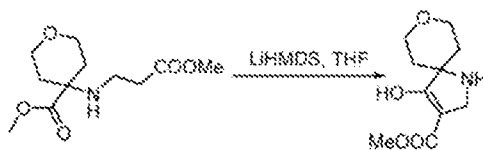
[0615]



[0616] A una solución de 4-((2-cianoetil)amino)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (**Ejemplo 46-1**, 2,2 g, 10,220 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 mL) se añadió H₂SO₄ (3,5 ml, 71,570 mmol, 7,00 equivalentes). La solución resultante se agitó a 75 °C durante 16 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se inactivó con NaHCO₃ (ac. saturada, 60 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). El agente orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con DCM/MeOH (10:1) para proporcionar 4-((3-metoxi-3-oxopropil)amino)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (**Ejemplo 46-2**, 1,73 g, rendimiento del 69 %) como un aceite de naranja. CLEM (ESI, *m/z*): 246 [M+H]⁺.

Paso 3

[0617]

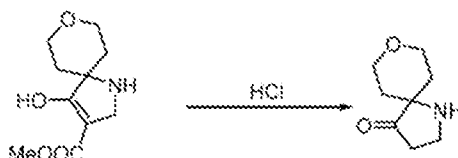


[0618] A una solución de 4-((3-metoxi-3-oxopropil)amino)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (**Ejemplo 46-2**, 1,7 g, 7,050 mmol, 1,00 equiv.) en THF (15 mL) se se añadió LiHMDS en THF (1 mol/ml, 14 ml, 14,100 mmol, 2,00 equiv.) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se inactivó con HCl 1 N (50 mL), se extrajo con DCM (3 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto 4-hidroxi-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-

3-eno-3-carboxilato de metilo (**Ejemplo 46-3**) se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (ESI, m/z): 214 $[M+H]^+$.

Paso 4

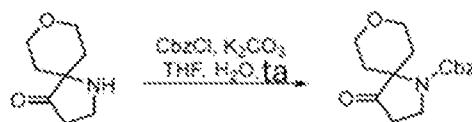
[0619]



[0620] A una solución de 4-hidroxi-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-3-eno-3-carboxilato de metilo (**Ejemplo 46-3**, crudo, 1,5 g, 7,030 mmol, 1,00 equiv.) en agua (20 mL) se añadió ácido clorhídrico (concentrado, 15 mL). La solución resultante se agitó a 70 °C durante 16 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. Se eliminó el disolvente y el producto bruto 8-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-4-ona (**Ejemplo 46-4**) se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (ESI, m/z): 156 $[M+H]^+$

Paso 5

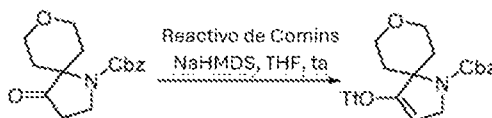
[0621]



[0622] A una solución de 8-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-4-ona (**Ejemplo 46-4**, crudo, 1,1 g, 7,020 mmol, 1,00 equiv.) en THF/Agua (15 ml/15 mL) se le añadió K_2CO_3 (3,9 g, 28,090 mmol, 4,00 equiv.) y carbonocloridato de bencilo (1,4 g, 8,430 mmol, 1,20 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se detuvo con agua (30 mL) y se extrajo con EA (2 x 20 mL). El agente orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC (0 % ACN a 100 % ACN) para proporcionar 4-oxo-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decano-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 46-5**, 1,03 g, 3,560 mmol). 50 %) como un aceite de color amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 290 $[M+H]^+$.

Paso 6

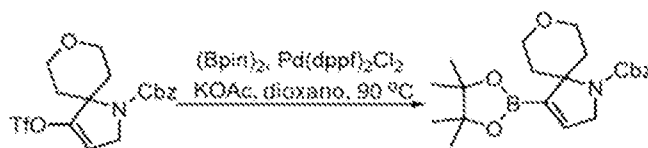
[0623]



[0624] A una solución de 4-oxo-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decano-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 46-5**, 1,0 g, 3,560 mmol, 1,00 equiv.) en THF (5 mL) se le añadió NaHMDS (2,5 M en THF, 2 mL, 4,500 mmol, 1,30 equiv) gota a gota a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 0,5 h en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió gota a gota una solución de reactivo de Comins (1,8 g, 4,500 mmol, 1,30 equiv.) en THF (5 mL) y se agitó a -78 °C durante 10 min. La solución de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se inactivó con NH_4Cl (ac. saturada, 20 mL) y se extrajo con EA (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (100 % PE a 30 % EtOAc) para proporcionar bencilo 4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-3-eno-1-carboxilato (**Ejemplo 46-6**, 1,3 g, 3,080 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 422 $[M+H]^+$.

Paso 7

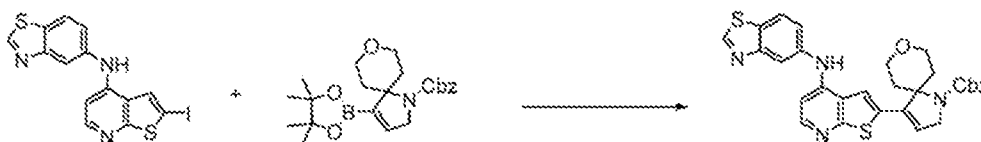
[0625]



[0626] En un tubo sellado de 40 ml purgado y mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-eno-1-carboxilato de bencilo. (**Ejemplo 46-6**, 1,3 g, 3,090 mmol, 1,00 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (783 mg, 3,090 mmol, 1,00 equiv.), KOAc (908 mg, 9,260 mmol, 3,00 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (226 mg, 0,310 mmol, 0,10 equiv.) y 1,4-dioxano (4 mL). La solución resultante se agitó durante 5 h a 90 °C. La solución resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (PE: EA = 8:1) para dar 1,0 g (81 %) de bencilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-eno-1-carboxilato (**Ejemplo 46-7**) como un aceite amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 400 [M+H]⁺.

Paso 8

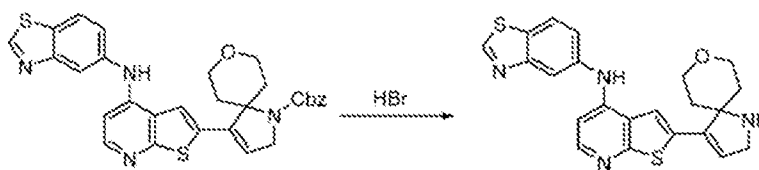
[0627]



[0628] En un tubo sellado de 40 ml, purgado y mantenido en atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó *N*-(2-yodotieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (300 mg, 0,730 mmol, 1,00 equiv), bencilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-eno-1-carboxilato (**Ejemplo 46-7**, 293 mg, 0,730 mmol, 1,00 equiv), Cs₂CO₃ (717 mg, 2,200 mmol, 3,00 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (54 mg, 0,070 mmol, 0,10 equiv) y 1,4-dioxano/agua (5 ml/1 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 90 °C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (PE:EA = 4:1) para dar 210 mg (51 %) de 4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-8-oxa-1-azaespiro[4.5]dec-3-eno-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 46-8**) como un aceite amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 555 [M+H]⁺.

Paso 9

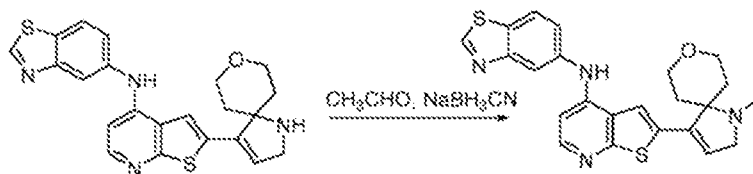
[0629]



[0630] En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-8-oxa-1-azaespiro[4.5]dec-3-eno-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 46-8**, 100 mg, 0,180 mmol, 1,00 equiv), HBr (~30 % en agua, 6 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 5 % B a 30 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 6,95 min. La purificación dio *N*-(2-(8-oxa-1-azaespiro[4.5]dec-3-en-4-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 46**, 28,2 mg, 37 %) como un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 2H), 8,15 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,50 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 4,14 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 2H), 3,74 (dd, *J* = 13,6, 11,7 Hz, 2H), 2,69 (td, *J* = 14,0, 13,4, 5,6 Hz, 2H), 2,02 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H). CLEM (ESI, *m/z*): 421 [M+H]⁺.

Ejemplo 47: Síntesis de *N*-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

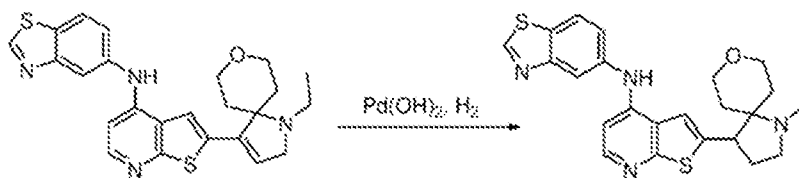
[0631]



[0632] En un tubo sellado de 10 ml se colocó *N*-(2-(8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 46**, 80 mg, 0,190 mmol, 1,00 equiv.), CH₃CHO (17 mg, 0,380 mmol, 2,00 equiv.) y metanol (2 mL). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió en partes NaBH₃CN (23,9 mg, 0,380 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna XBridge BEH130 Prep C₁₈ OBD, 19 x 150 mm, 5 µm, 13 nm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 30 % B a 60 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 6,95 min. La purificación dio *N*-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 47**, 23,5 mg, 27 %) como un sólido rosa claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,31 (s, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 2H), 8,04 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,92 - 3,78 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 2H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 449 [M+H]⁺.

Ejemplo 48: Síntesis de *N*-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

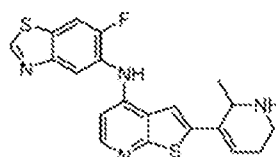
[0633]



[0634] A una solución de *N*-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 47**, 30 mg, 0,070 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (8 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (30 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se desgasificó y se rellenó con hidrógeno (1-3 atm). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 60 °C. La CLEM mostró que la reacción se había completado. El sólido se filtró. El filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna Sunfire Prep C18 OBD de 10 mm, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 12 % B a 18 % B en 13 min; 254/210 nm; Ta: 12,57 min. La purificación dio *N*-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 48**, 7,9 mg, 26 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,38 (s, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 2H), 8,16 - 8,10 (m, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 3,92 - 3,67 (m, 4H), 3,67 - 3,36 (m, 3H), 2,97 - 1,82 (m, 7H), 1,47 (s, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 451 [M+H]⁺.

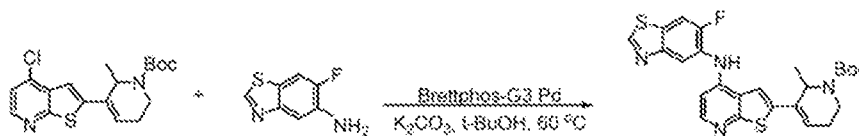
Ejemplo 49: Síntesis de 6-fluoro-*N*-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0635]



Paso 1

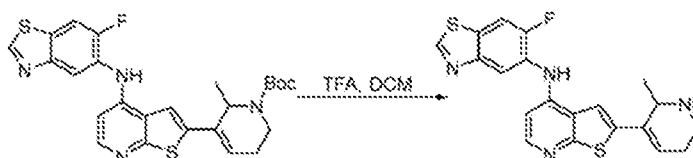
[0636]



[0637] A una solución de 5-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 20-1**, 1,4 g, 3,790 mmol, 1,00 equiv), 6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (701 mg, 4,170 mmol, 1,10 equiv) y K_2CO_3 (1,6 g, 11,370 mmol, 3,00 equiv) en *t*-BuOH (20 mL) se añadió Brettphos-G3 Pd (344 mg, 0,380 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para proporcionar el producto deseado 5-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 49-1**, 1,68 g, 89 %) como un sólido de color amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 497 [M+H]⁺.

Paso 2

[0638]



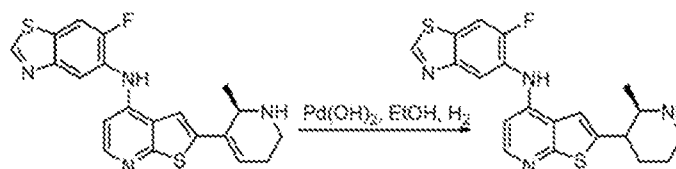
[0639] A una solución de 5-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 49-1**, 1,0 g, 2,010 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (10 mL) se añadió TFA (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado 6-fluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 49**, 750 mg, crudo) como un sólido de color amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 397 [M+H]⁺.

Separación quiral

[0640] 6-fluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 49**, 770 mg, 1,940 mmol, 1,00 equiv.) se separó mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK AD-H SFC, 5 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: CO_2 : 50; Fase móvil B: MeOH (NH_3 -MeOH₂ mM): 50; Caudal: 200 mL/min; 220 nm; TA¹: 3,13 (**Ejemplo 49a**); TA²: 5,76 (**Ejemplo 49b**). A continuación, las respectivas fracciones se combinaron y se secaron mediante liofilización para dar los productos deseados (**Ejemplo 49a**, 352 mg, 46 %; **Ejemplo 49b**, 268 mg, 35 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,28 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,60 - 6,50 (m, 2H), 4,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 397 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: Síntesis de 6-fluoro-N-(2-((2R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0641]



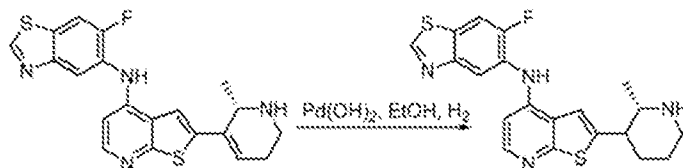
[0642] A una solución de 6-fluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 49a**, 250 mg, 0,630 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20 mL) se añadió Pd(OH)₂ seco (250 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó a 65°C bajo una atmósfera de hidrógeno (1-3 atm.) durante 4 días. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró. La filtración se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH:DCM = 1:1) para dar el producto deseado 6-fluoro-N-(2-((2R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 50**, 60 mg, 24 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, m/z): 399 [M+H]⁺.

Separación quiral

[0643] *N*-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-5-il)-2-(2-metil-3-piperidil)tieno[2,3-*b*]piridin-4-amina (**Ejemplo 50**, 60 mg, 0,150 mmol, 1,00 equiv) se purificó mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK IG, 20 x 250 mm 5 μ m; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH₃·MeOH)-HPLC; Fase móvil B: EtOH-HPLC; Caudal: 17 mL/min; Gradiente: 50 % B a 50 % B en 12 min; 220/254 nm; TA¹: 9,922 para dar el producto deseado (**Ejemplo 50b**, 24,8 mg, 41 %, 99,1 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,31 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 10, 9,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,30 - 2,14 (m, 3H), 2,10 - 1,90 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 399 [M+H]⁺. Se detectaron trazas de isómero adicional del **Ejemplo 50a**.

Ejemplo 51: Síntesis de 6-fluoro-*N*-(2-((2*S*)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0644]



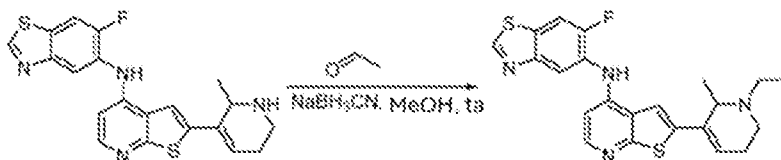
[0645] A una solución de 6-fluoro-*N*-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 49b**, 240 mg, 0,610 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20 mL) se añadió Pd(OH)₂ seco (240 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó a 65°C bajo una atmósfera de hidrógeno (1-3 atm) durante 4 días. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH:DCM = 1:1) para dar el producto deseado 6-fluoro-*N*-(2-((2*S*)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 51**, 90 mg, 37 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, *m/z*): 399 [M+H]⁺.

Separación quiral

[0646] 6-fluoro-*N*-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 51**, 60 mg, 0,150 mmol, 1,00 equiv) se purificó mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK IG, 20 x 250 mm 5 μ m; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH₃·MeOH)-HPLC, Fase móvil B: EtOH-HPLC; Caudal: 17 mL/min; Gradiente: 50 % B a 50 % B en 12 min; 220/254 nm; TA¹: 9,922 para dar el producto deseado (**Ejemplo 51b**, 33,2 mg, 41 %, 98,6 % ee) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,30 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 10,0, 9,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,40 - 3,25 (m, 2H), 2,30 - 2,14 (m, 3H), 2,10 - 1,90 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 399 [M+H]⁺. Se detectaron trazas de isómero adicional del **Ejemplo 51a**.

Ejemplo 52: Síntesis de *N*-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0647]



[0648] A una solución de 6-fluoro-*N*-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 49**, 750 mg, 1,890 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (10 mL) se añadió acetaldehído (40 % en agua, 625 mg, 5,670 mmol, 3,00 equiv.) y NaBH₃CN (357 mg, 5,670 mmol, 3,00 equivalentes). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice para dar el producto deseado *N*-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 52**, 680 mg, 85 %) como un sólido de color amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 425 [M+H]⁺.

Separación quiral

[0649] *N*-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 52**, 680 mg, 1,640 mmol, 1,00 equiv.) se separó mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK AS-H, 5 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: CO₂: 50; Fase móvil B: EtOH (2 mmol NH₃·MeOH)-HPLC: 50; Caudal: 150 mL/min; 220 nm; TR¹: 3,41; TA²: 4,90, para dar los productos deseados (**Ejemplo 52a**, 236 mg, 33 % y **Ejemplo 52b**,

250 mg, 35 %) como sólidos blanquecinos. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,20 (s, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 2H), 7,54 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 2,86 (dd, *J* = 13,1, 6,8 Hz, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 425 [M+H]⁺.

Ejemplo 53: Síntesis de *N*-(2-((2*R*)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[*d*]tiazol-5-amina

[0650]



[0651] A una solución de *N*-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[*d*]tiazol-5-amina (**Ejemplo 52a**, 220 mg, 0,520 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20 mL) se añadió Pd(OH)₂ seco (220 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó a 60°C bajo una atmósfera de hidrógeno (1-3 atm.) durante 4 días. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna de preparación SunFire C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 8 % B a 50 % B en 7,5 min; 254/210 nm; Ta: 6,28 min para dar el producto deseado *N*-(2-((2*R*)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[*d*]tiazol-5-amina (**Ejemplo 53**, 130 mg, 59 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, *m/z*): 427 [M+H]⁺.

Separación quiral

[0652] 2-(1-etil-2-metil-3-piperidil)-*N*-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-amina (**Ejemplo 53**, 130 mg, 0,300 mmol, 1,00 equiv) se purificó mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK IG-03, 2,0 cm ID x 25 cm L (5 µm); Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH₃·MeOH)-HPLC; Fase móvil B: EtOH-HPLC; Caudal: 20 mL/min; Gradiente: 30 B % a 30 B % en 16 min; 254/220 nm, para dar el producto deseado (**Ejemplo 53b**; 53,0 mg, 40 %) como un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,33 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 10,0, 9,2 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 4,20 - 3,90 (m, 2H), 3,49 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 3H), 2,30 - 2,24 (m, 4H), 1,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 427 [M+H]⁺. Se detectaron trazas del **Ejemplo 53a**.

Ejemplo 54: Síntesis de *N*-(2-(1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[*d*]tiazol-5-amina

[0653]



[0654] A una solución de *N*-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[*d*]tiazol-5-amina (**Ejemplo 52b**, 240 mg, 0,570 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20 mL) se añadió Pd(OH)₂ seco (240 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó a 60°C bajo una atmósfera de hidrógeno (1-3 atm.) durante 4 días. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró. La filtración se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna de preparación SunFire C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 8 % B a 50 % B en 7,5 min; 254/210 nm; Ta: 6,28 min para dar el producto deseado *N*-(2-(1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[*d*]tiazol-5-amina (**Ejemplo 54**, 120 mg, 50 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, *m/z*): 427 [M+H]⁺.

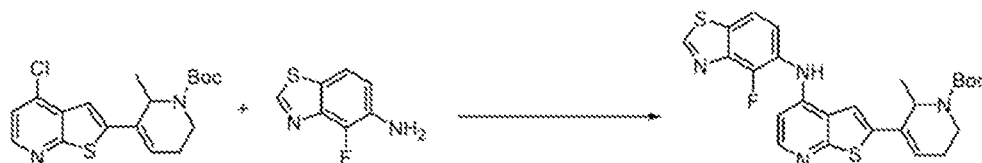
Separación quiral

[0655] 2-(1-etil-2-metil-3-piperidil)-*N*-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-5-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-amina (**Ejemplo 54**, 120 mg, 0,282 mmol, 1,00 equiv) se purificó mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK IG-03, 2,0 cm ID x 25 cm L (5 µm); Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH₃·MeOH)-HPLC; Fase móvil B: EtOH-HPLC; Caudal:

20 mL/min; Gradiente: 30 % B a 30 % B en 16 min; 254/220 nm para dar el producto deseado (**Ejemplo 54b**; 53,0 mg, 40 %, 99,3 % ee) como un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,32 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 10,0, 8,8 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 6,8, 2 Hz, 1H), 4,20 - 3,90 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,40 - 3,15 (m, 3H), 2,27-2,22 (m, 4H), 1,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 427 [M+H]⁺. Se detectaron trazas de isómero adicional del **Ejemplo 54a**.

Ejemplo 55: Síntesis de 5-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

[0656]



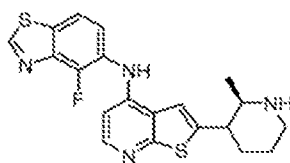
[0657] En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido en atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 5-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 20-1**, 2,7 g, 7,440 mmol, 1,00 equiv.), 4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (1,3 g, 7,440 mmol, 1,00 equiv.), K₂CO₃ (3,1 g, 22,330 mmol, 3,00 equiv.), G3-Brettphos Pd (0,7 g, 0,740 mmol, 0,10 equiv.) y *terc*-butanol (25 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a 60 °C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (PE: EA = 1:1) para dar 5-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 55**, 2,8 g, 77 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 497 [M+H]⁺.

Separación quiral

[0658] 5-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 55**, 2,8 g, 5,74 mmol) se purificó mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRAL ART Amilosa-SA S-5 µm, 250 x 20 mm; Fase móvil A: CO₂; 65, Fase móvil B: EtOH (NH₃-MeOH₂ mM): 35; Caudal: 40 mL/min; 254 nm; TR¹: 6,86; TA²: 9,45. La purificación dio los isómeros deseados (**Ejemplo 55a**, 1,2 g, 42 %; y **Ejemplo 55b**, 1,3 g) como sólidos de color amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 497 [M+H]⁺.

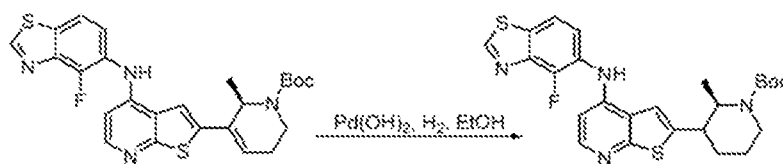
Ejemplo 56: Síntesis de 4-fluoro-N-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0659]



Paso 1

[0660]

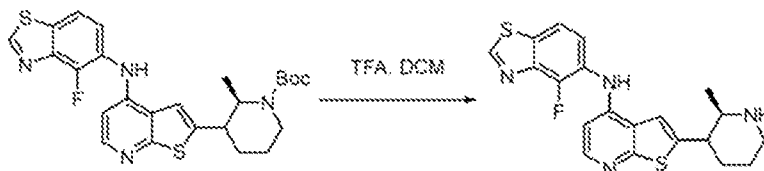


[0661] A una solución de *terc*-butilo 5-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (**Ejemplo 55a**, 1,2 g, 2,420 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (35 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (2,4 g, 1,00 p/p). La mezcla se degasificó y se relleno con hidrógeno (1-3 atm). La solución resultante se agitó durante 16 h a 60 °C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Xselect CSH OBD

Columna 30 x 150 mm 5 μ m; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 10 % B a 30 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,65 min. La purificación dio 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 56-1**, 620 mg, 51 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, m/z): 499 [M+H]⁺.

Paso 2

[0662]



[0663] En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 56-1**, 620 mg, 1,240 mmol, 1,00 equiv), TFA (7 mL) y DCM (14 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró para dar 400 mg (bruto) de 4-fluoro-N-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 56**) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 399 [M+H]⁺.

Separación quiral

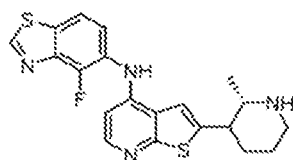
[0664] 4-fluoro-N-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 56**, 100 mg, 0,250 mmol) se purificó mediante Pre-SFC-HPLC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 μ m-02, 250*20 mm; Fase móvil A: CO₂; 60; Fase móvil B: EtOH (0,1 % DEA)-HPLC: 40; Caudal: 50 mL/min; 254 nm; TA¹: 3,98 (**Ejemplo 56a**); TA²: 5,43 (**Ejemplo 56b**)

[0665] El **Ejemplo 56a** se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 μ m; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 15 % B a 28 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 5,43 min. La purificación dio 49,2 mg (49 %, 99,1 % ee) de 4-fluoro-N-(2-((2R,3S)-2-metil-piperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 56a**) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,42 (s, 1H), 8,30 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 6,9, 2,3 Hz, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 2H), 3,31 - 3,17 (m, 2H), 2,32 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 399 [M+H]⁺

[0666] El **Ejemplo 56b** se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 μ m; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 15 % B a 35 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 4,78 min. La purificación dio 10,4 mg (10 %, 100 % ee) de 4-fluoro-N-(2-((2R,3R)-2-metil-piperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 56b**) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,29 - 2,14 (m, 4H), 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 399 [M+H]⁺.

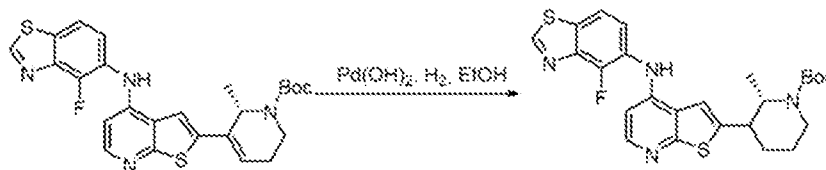
Ejemplo 57: Síntesis de 4-fluoro-N-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0667]



Paso 1

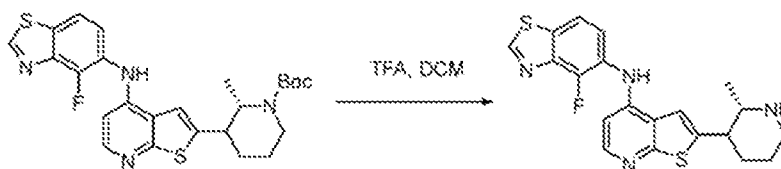
[0668]



[0669] A una solución de *terc*-butilo 5-(4-((4-fluorobenzo[d]thiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (**Ejemplo 55b**, 1,3 g, 2,560 mmol, 1,00 equiv.) en etanol se añadió (35 mL) Pd(OH)₂/C (2,6 g, 2,00 p/p). La mezcla de reacción se desgasificó y se rellenó con hidrógeno (1-3 atm). La solución resultante se agitó durante 16 h a 60 °C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Xselect CSH OBD Columna 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 20 % B a 30 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,65 min. La purificación dio 3-(4-((4-fluorobenzo[d]thiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. (**Ejemplo 57-1**, 620 mg, 48 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 499 [M+H]⁺.

Paso 2

[0670]



[0671] A una solución de 3-(4-((4-fluorobenzo[d]thiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. (**Ejemplo 57-1**, 620 mg, 1,240 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (14 mL) se añadió TFA (7 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Xselect CSH OBD Columna 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 20 % B a 30 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,65 min. La purificación dio 4-fluoro-N-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]thiazol-5-amina (**Ejemplo 57**, 400 mg, 77 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 399 [M+H]⁺.

Separación quiral

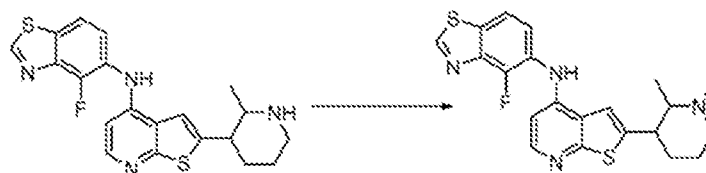
[0672] 4-fluoro-N-(2-(2-metil-3-piperidil)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-benzotiazol-5-amina (**Ejemplo 57**, 100 mg, 0,250 mmol) se purificó mediante Pre-SFC-HPLC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRAL ART CelluloseSB S-5 µm-02, 250 x 20 mm; Fase móvil A: CO₂; 60; Fase móvil B: EtOH (0,1 % DEA)-HPLC: 40; Caudal: 50 mL/min; 254 nm; TA¹: 3,98 (**Ejemplo 57a**); TA²: 5,43 (**Ejemplo 57b**)

[0673] El **Ejemplo 57a** se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 5 % B a 30 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 6,95 min. La purificación dio 38,9 mg (39 %, 99,3 % ee) de 4-fluoro-N-(2-((2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]thiazol-5-amina (**Ejemplo 57a**) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,41 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,42 (m, 2H), 3,26 - 3,10 (m, 2H), 2,31 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,07 - 1,85 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 399 [M+H]⁺.

[0674] El **Ejemplo 57b** se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 5 % B a 30 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,65 min. La purificación dio 21,6 mg (21 %, 91,9 % ee) de 4-fluoro-N-(2-((2S,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]thiazol-5-amina (**Ejemplo 57b**) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,41 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 3,67 (dd, *J* = 10,7, 5,0 Hz, 1H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 2,34 - 2,14 (m, 3H), 2,05 - 1,84 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 399 [M+H]⁺.

Ejemplos 58-61: Síntesis de N-(2-(1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]thiazol-5-amina

[0675]



5

10 **[0676]** Se usó el siguiente procedimiento general para preparar los Ejemplos 58, 59, 60 y 61. En un tubo sellado de 10 ml se colocó 4-fluoro-N-[2-(2-metil-3-piperidil)thieno[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-benzotiazol-5-amina (60 mg, 0,150 mmol, 1,00 equiv.), HCHO (10 mg, 0,320 mmol, 2,00 equiv.) y etanol (3 mL). Después de agitar durante 10 min, se añadió en partes NaBH₃CN (19 mg, 0,300 mmol, 2,00 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. CLEM

15

Ejemplo 58: N-(2-((2R,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

20 **[0677]** A partir del **Ejemplo 56a** (60 mg, 0,150 mmol), siguiendo el procedimiento general anterior, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 15 % B a 25 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 6,1 min. La purificación dio 49,6 mg (80 %, 100 % ee) de N-(2-((2R,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 58**) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,42 (s, 1H), 8,30 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 3,73- 3,63 (m, 1H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 413 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 59: N-(2-((2S,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

30 **[0678]** A partir del **Ejemplo 57a** (60 mg, 0,150 mmol), siguiendo el procedimiento general anterior, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: IPA (0,1 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 18 % B a 31 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 5,82 min. La purificación dio 43,9 mg (70 %, 100 % ee) de N-(2-((2S,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 59**) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,42 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,0, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79- 7,71 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 3,67- 3,51 (m, 2H), 3,57 - 3,36 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,31-2,91 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 413 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 60: N-(2-(1,2-dimetilpiperidin-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

40 **[0679]** A partir del **Ejemplo 56b** (30 mg, 0,080 mmol), siguiendo el procedimiento general anterior, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 5 % B a 30 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,65 min. La purificación dio 9,8 mg (32 %, 100 % ee) de N-(2-((2R,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 60**) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,41 (s, 1H), 8,27 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,10 - 8,03 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,75 - 3,67 (m, 1H), 3,33- 3,15 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,21 (dt, J = 9,4, 4,4 Hz, 3H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 414 [M+H]⁺.

45

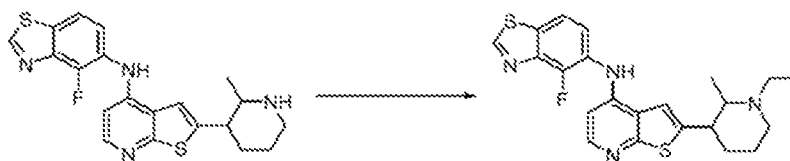
Ejemplo 61: N-(2-((2S,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

50 **[0680]** A partir del **Ejemplo 57b** (30 mg, 0,080 mmol), siguiendo el procedimiento general anterior, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 5 % B a 30 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 6,95 min. La purificación dio 9,9 mg (32 %, 100 % ee) de N-(2-((2S,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 61**) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,25 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 6,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,33- 3,23 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,24 - 1,98 (m, 4H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 413 [M+H]⁺.

55

60 **Ejemplos 62-65: Síntesis de N-(2-(1-etil-2-metilpiperidin-3-il)thieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina**

[0681]



5

10 **[0682]** En un tubo sellado de 10 ml se colocó 4-fluoro-N-[2-(2-metil-3-piperidil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-benzotiazol-5-
amina (1,00 equiv), CH₃CHO (2,00 equiv) y metanol (2 mL). Después de agitar durante 10 min, se añadió en partes
NaBH₃CN (2,00 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción
estaba completa. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa.

15 **Ejemplo 62: N-(2-((2R,3S)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina**

[0683] A partir del **Ejemplo 56a** (60 mg, 0,150 mmol), siguiendo el procedimiento general anterior, el producto bruto se
purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna XBridge Shield
RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente:
20 15 % B a 25 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 6,38 min. La purificación dio 44,4 mg (72 %, 100 % ee) de N-(2-((2R,3S)-1-
etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 62**) como un sólido amarillo claro.
RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,41 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64
(dd, *J* = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 6,9, 2,3 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 1H),
3,43 - 3,35 (m, 3H), 2,29 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,17-2,04 (m, 3H), 1,46 - 1,38 (m, 6H). CLEM (ESI, *m/z*): 427 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 63: N-(2-((2S,3R)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0684] A partir del **Ejemplo 57a** (60 mg, 0,150 mmol), siguiendo el procedimiento general anterior, el producto bruto se
purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna XBridge Shield
RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente:
30 15 % B a 40 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 6,13 min. La purificación dio 57 mg (89 %, 100 % ee) de N-(2-((2S,3R)-1-
etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 63**) como un sólido amarillo claro.
RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,42 (s, 1H), 8,30-8,26 (s, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,79 (dd, *J* = 12,3, 7,2 Hz, 1H), 7,63
(t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 1H), 3,68 - 3,35 (m, 6H), 2,29 - 1,97 (m, 4H), 1,46 - 1,38 (m, 6H). CLEM (ESI, *m/z*): 427
35 [M+H]⁺.

Ejemplo 64: N-(2-((2R,3R)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0685] A partir del **Ejemplo 56b** (30 mg, 0,080 mmol), siguiendo el procedimiento general anterior, el producto bruto se
purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna Xselect CSH
OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 5 % B a
40 30 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,65 min. La purificación dio 19,1 mg (62 %, 100 % ee) de N-(2-((2R,3R)-1-
etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 64**) como un sólido amarillo claro.
RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,42 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,13-8,06 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*
45 = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,15 - 3,45 (m, 4H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 2,28 - 1,44 (m, 4H), 1,44 (t, *J* = 7,2
Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 427 [M+H]⁺.

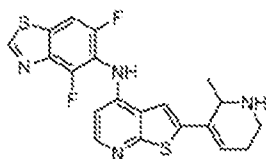
Ejemplo 65: N-(2-((2S,3S)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0686] A partir del **Ejemplo 57b** (30 mg, 0,080 mmol), siguiendo el procedimiento general anterior, el producto bruto se
purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna Xselect CSH
OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 5 % B a
50 30 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,65 min. La purificación dio el producto deseado: 9,4 mg (30 %, 100 % ee) de N-(2-
((2S,3S)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 65**) como un sólido
55 amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,41 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*
= 7,1 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 4,10 - 3,41 (m, 3H), 3,31 - 3,17 (m, 3H), 2,23 - 2,03 (m,
4H), 1,44 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 427 [M+H]⁺.

**Ejemplo 66: Síntesis de 4,6-difluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo-
[d]tiazol-5-amina**

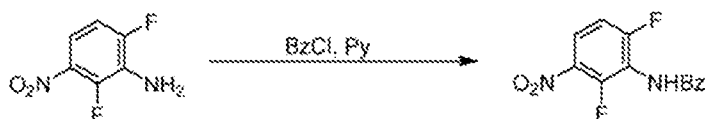
60

[0687]



Paso 1

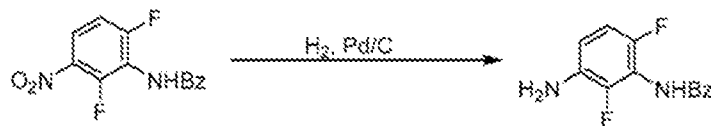
[0688]



[0689] A una solución de 2,6-difluoro-3-nitroanilina (**Ejemplo 66-1**, 40 g, 229,75 mmol) en piridina (100 mL) se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (32,03 ml, 275,7 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La CLEM mostró que la reacción se había completado y la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con HCl (acuoso) al 5 % y salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 8/1) para dar N-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)benzamida (**Ejemplo 66-2**, 44 g, 68 %) como una sustancia ligera. sólido amarillo.

Paso 2

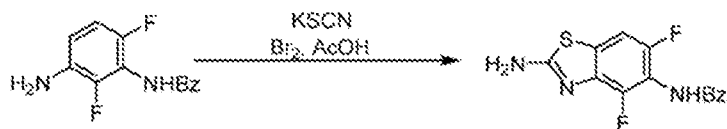
[0690]



[0691] A una solución de N-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)benzamida (**Ejemplo 66-2**, 44 g, 158,3 mmol) en metanol (500 mL) se le añadió Pd/C (2 g). Se introdujo gas hidrógeno en la mezcla. La mezcla se agitó durante 4 ha temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar N-(3-amino-2,6-difluoro-fenil)benzamida (**Ejemplo 66-3**, 32 g, 81 %) como un sólido blanquecino.

Paso 3

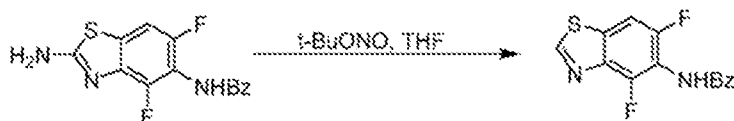
[0692]



[0693] A una solución de N-(3-amino-2,6-difluoro-fenil)benzamida (**Ejemplo 66-3**, 32 g, 129,0 mmol) y KSCN (31,26 g, 322,28 mmol) en ácido acético (800 mL) se le añadió gota a gota una solución de Br 2 (13,3 ml, 258,1 mmol) en ácido acético (100 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se recogió por filtración y se concentró. El pH se ajustó a 10 con NH₃ H₂O, el sólido se recogió, se lavó con agua y se secó para dar N-(2-amino-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-il)benzamida (**Ejemplo 66-4**, 26 g, 66 %) como un sólido de color amarillo claro.

Paso 4

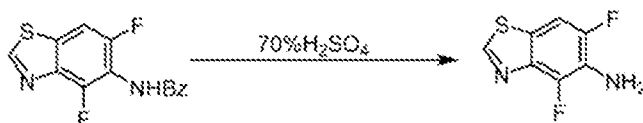
[0694]



[0695] A una solución de N-(2-amino-4,6-difluorobenzo[d]thiazol-5-il)benzamida (**Ejemplo 66-4**, 26 g, 85,25 mmol) en THF (400 mL) se añadió t-BuONO (13,49 g, 131,02 mmol). La mezcla se agitó a 65°C durante 2 horas. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE:EA = 2:1) para dar N-(4,6-difluorobenzo[d]thiazol-5-il)benzamida (**Ejemplo 66-5**, 21 g, 85 %) como un sólido rojo.

Paso 5

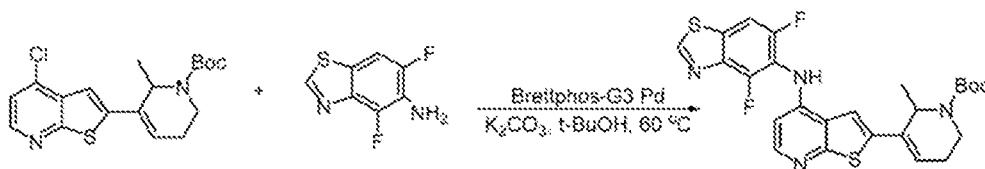
[0696]



[0697] Una solución de N-(4,6-difluorobenzo[d]thiazol-5-il)benzamida (**Ejemplo 66-5**, 21 g, 72,4 mmol) en H₂SO₄ al 70 % (100 mL) se agitó a 100°C. °C durante 2 horas. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El pH se ajustó a 10 con sat. Na₂CO₃. El sólido se recogió, se secó y después se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE/EA = 4/1) para proporcionar 4,6-difluorobenzo[d]thiazol-5-amina (**Ejemplo 66-6**, 11,4 g, 84 %) como un sólido de color amarillo claro.

Paso 6

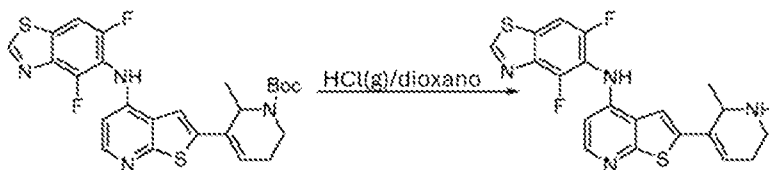
[0698]



[0699] A una solución de 5-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 20-1**, 7,0 g, 19,180 mmol, 1,00 equiv), 4,6-difluorobenzo[d]thiazol-5-amina (**Ejemplo 66-6**, 3,9 g, 21,100 mmol, 1,10 equiv) y K₂CO₃ (7,9 g, 57,550 mmol, 3,00 equiv) en *terc*-butanol (150 mL) se añadió BrettPhos-G3 Pd (1,7 g, 1,920 mmol, 0,10 equiv). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para proporcionar 5-((4,6-difluorobenzo[d]thiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 66-7**, 9,1 g, 93 %) como un sólido de color amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 515 [M+H]⁺.

Paso 7

[0700]



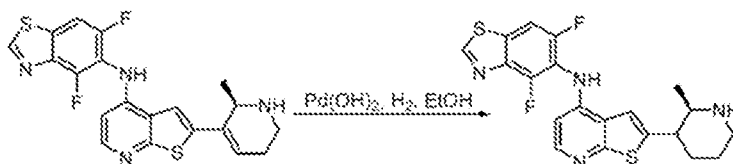
[0701] A una solución de 5-(4-((4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 66-7**, 4,3 g, 8,320 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (30 mL) y metanol (1,5 mL) se añadió HCl (g) (4M en dioxano, 30 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con Et₂O. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con Et₂O y se secó a presión reducida para proporcionar 4,6-difluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo-[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 66**, 3,9 g, 96 %) como un sólido de color amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 415 [M+H]⁺.

Separación quiral

[0702] 4,6-difluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 66**, 790 mg, 1,910 mmol) se purificó mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK AS-H, 5 x 25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO₂; 50; Fase móvil B: MeOH (NH₃-MeOH₂ mM): 50; Caudal: 180 mL/min; 220 nm; TA¹: 3,81 (**Ejemplo 66a**); TA²: 5,2 (**Ejemplo 66b**) para proporcionar (R)-4,6-difluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 66a**, 29,8 mg, 4 %, >99 % ee) y (S)-4,6-difluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 66b**, 20,6 mg, 3 %, >99 % ee) como sólidos blanquecinos. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,32 (s, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,09 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 2,96 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,50 - 2,20 (m, 2H), 1,47 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 67: Síntesis de 4,6-difluoro-N-(2-((2R)-2-metil-piperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0703]



[0704] A una solución de (R)-4,6-difluoro-N-(2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo-[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 66a**, 310 mg, 0,750 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (310 mg, *p/p* = 1/1). La mezcla se agitó a 65°C durante 72 horas en una atmósfera de hidrógeno (1-3 atm). CLEM mostró que se formó el producto deseado. La solución resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna de preparación SunFire C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 16 % B a 18 % B en 7,5 min; 254/210 nm; Ta: 6,38 min para proporcionar 4,6-difluoro-N-(2-((2R)-2-metil-piperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 67**, 100 mg, 32 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, *m/z*): 417[M+H]⁺.

Separación quiral

[0705] 4,6-difluoro-N-(2-((2R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 67**, 300 mg) se purificó mediante SFC preparativo usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 mm 5 µm; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH₃ MeOH)-HPLC; Fase móvil B: EtOH-HPLC; Caudal: 20 mL/min; Gradiente: 50 % B a 50 % B en 12,5 min; 220/254 nm; TA¹: 6,535, 4,6-difluoro-N-(2-((2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 67a**, 50 mg, 17 %); TA²: 9,344 4,6-difluoro-N-(2-((2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 67b**, 191 mg, 65 %) para dar los productos deseados como sólidos blanquecinos. CLEM (ESI, *m/z*): 417 [M+H]⁺.

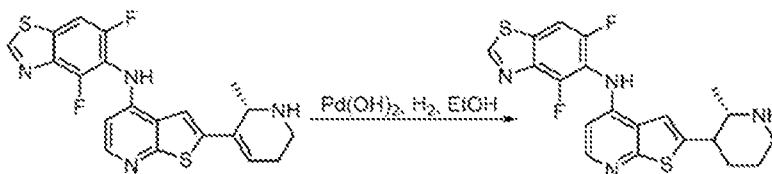
[0706] El **Ejemplo 67a** se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 20 % B a 50 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,66 min para dar el producto deseado 4,6-difluoro-N-(2-((2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo-[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 67a**, 82,2 mg, 82 %) como un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,36 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,50 (td, *J* = 12,9, 6,7 Hz, 2H), 3,27 (s, 1H), 3,30 - 3,10 (m, 1H), 2,40 - 1,86 (m, 4H), 1,33 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

[0707] El **Ejemplo 67b** se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK AD-3 3x100 mm, 3 µm; Codisolvente: EtOH (0,1 % DEA); Gradiente (B %): 10 % a 50 % en 4,0 min, mantener 2,0 min al 50 %; Contrapresión (psi): 1500.000; Flujo (ml/min): 2; Temperatura: 35; Detector: 220 nm para dar el producto deseado 4,6-difluoro-N-(2-((2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo-[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 67b**, 65 mg, 65 %, >95 % ee) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,39 (s,

1H), 8,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 2,35 - 2,15 (m, 3H), 2,10 - 1,90 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68: Síntesis de 4,6-difluoro-N-[2-[(2S)-2-metil-3-piperidil]-tieno[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-benzotiazol-5-amina

[0708]



[0709] A una solución de (S)-4,6-difluoro-N-(2-((2S)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]-tiazol-5-amina (**Ejemplo 66b**, 330 mg, 0,800 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (330 mg, $p/p = 1/1$). La mezcla se agitó a 65°C durante 72 horas en una atmósfera de hidrógeno (1-3 atm). CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se filtró y la filtración se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Columna de preparación SunFire C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 16 % B a 18 % B en 7,5 min; 254/210 nm; Ta: 6,38 min para proporcionar 4,6-difluoro-N-[2-[(2S)-2-metil-3-piperidil]-tieno[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-benzotiazol-5-amina (**Ejemplo 68**, 110 mg, 33 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$.

Separación quiral

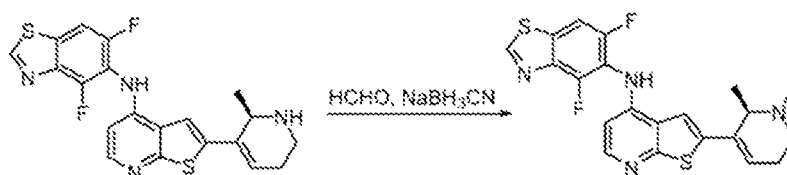
[0710] El **Ejemplo 68** se purificó mediante SFC (Columna: CHIRALPAK AD-H SFC, 5 x 25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO₂; 50, Fase móvil B: EtOH (NH₃-MeOH₂ mM): 50; Flujo velocidad: 180 mL/min; 220 nm; TA¹: 4,2, **Ejemplo 68a**; TA²: 6,0, **Ejemplo 68b**

[0711] El **Ejemplo 68a** se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0,1 % NH₃.H₂O), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 23 B a 43 B en 7 min; 254/210 nm; TA¹: 6,73). La purificación produjo 4,6-difluoro-N-(2-((2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 68a**, 23,3 mg, rendimiento: 22 %, 99 % ee) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 9,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,33 (dt, $J = 5,6, 1,9$ Hz, 1H), 3,14 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,93-2,60 (m, 3H), 2,17 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,91 - 1,60 (m, 3H), 1,09 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$

[0712] El **Ejemplo 68b** se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa, Columna: CHIRALPAK AD-3 3 x 100 mm, 3 µm; Codisolvente: EtOH (0,1 % DEA); Gradiente (B %): 10 % a 50 % en 4,0 min, mantener 2,0 min al 50 %; Contrapresión (psi): 1500.000; Flujo (mL/min): 2; Temperatura: 35; Detector: 220 nm para proporcionar 4,6-difluoro-N-(2-((2S,3S)-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 68b**, 6 mg, 5 %, 99 % ee). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 6,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 2,31 - 2,14 (m, 3H), 2,05 - 1,90 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69: Síntesis de (R)-N-(2-(1,2-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0713]

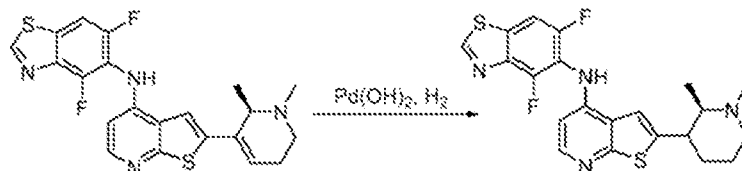


[0714] A una solución de (R)-4,6-difluoro-N-(2-((2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 66a**, 400 mg, 0,970 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 mL) se añadió HCHO (391 mg, 4,830 mmol, 5,00 equiv.) y NaBH₃CN (182 mg, 2,900 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se enfrió rápidamente con agua y se

extrajo con EA. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CCF preparativa con diclorometano/metanol (1:1) para proporcionar (R)-N-(2-(1,2-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 69**, 320 mg, 78 %). CLEM (ESI, m/z): 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 70: Síntesis de N-(2-((2R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0715]



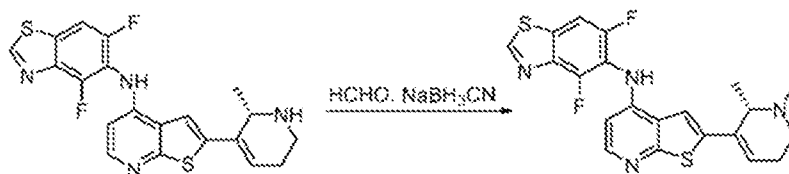
[0716] A una solución de (R)-N-(2-(1,2-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 69**, 320 mg, 0,750 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (320 mg, $p/p = 1/1$). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche en una atmósfera de hidrógeno (1-3 atm). La mezcla de reacción se filtró y la filtración se concentró. El residuo se purificó mediante columna de HPLC preparativa: columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 μm , 19 x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 30 % B a 60 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,65 min para dar N-(2-((2R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 70**, 80 mg, 25 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Separación quiral

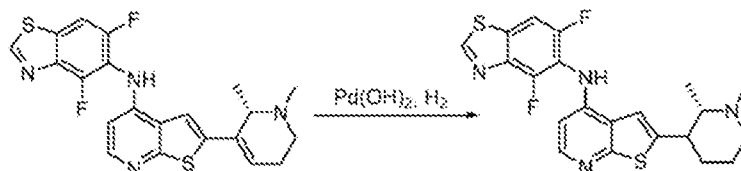
[0717] N-(2-((2R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 70**, 80 mg, 0,190 mmol, 1,00 equiv.) se purificó mediante HPLC quiral usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 mm 5 μm ; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L $\text{NH}_3\text{-MeOH}$)--HPLC, Fase móvil B: EtOH--HPLC; Caudal: 20 mL/min; Gradiente: 50 % B a 50 % B en 12,5 min; 220/254 nm; TA^1 : 6,535, trazas de N-(2-((2R,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 70a**); TA^2 : 9,344, N-(2-((2R,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 70b**, 50,3 mg, 62 %) se aisló como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,38 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 1H), 3,40 - 3,20 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,30 - 2,00 (m, 4H), 1,39 - 1,20 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 71: Síntesis de N-(2-((2S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0718]



[0719] A una solución de (S)-N-(2-(1,2-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 66b**, 400 mg, 0,970 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (16 mL) se añadió HCHO (391 mg, 4,830 mmol, 5,00 equiv.) y NaBH_3CN (182 mg, 2,90 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió rápidamente con agua y se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa con diclorometano:metanol (1:1) para proporcionar N-(2-((2S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 71-1**, 300 mg, 73 %). CLEM (ESI, m/z): 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



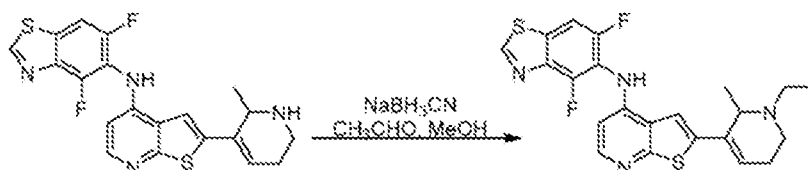
[0720] A una solución de N-(2-((2S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluoro-benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 71-1**, 300 mg, 0,700 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (300 mg, p/p = 1/1). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche en una atmósfera de hidrógeno (1-3 átomos). La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante columna de HPLC preparativa: columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 30 % B a 60 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7,65 min para proporcionar N-[2-((2S)-1,2-dimetil-3-piperidil)-tieno-[2,3-b]piridin-4-il]-4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-5-amina (**Ejemplo 71**, 90 mg, 30 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, m/z): 431 [M+H]⁺.

Separación quiral

[0721] N-[2-((2S)-1,2-dimetil-3-piperidil)-tieno-[2,3-b]piridin-4-il]-4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-5-amina (**Ejemplo 71**, 90 mg, 0,210 mmol, 1,00 equiv.) se purificó mediante HPLC quiral usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 mm 5 µm; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH₃-MeOH), Fase móvil B: EtOH-HPLC; Caudal: 20 mL/min; Gradiente: 50 % B a 50 % B en 12,5 min; 220/254 nm; TA¹: 6,535 trazas de N-(2-((2S,3R)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 71a**); TA²: 9,344, N-(2-((2S,3S)-1,2-dimetilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 71b**, 57,7 mg, 63 %) como un sólido blanquecino. [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,39 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,72 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 1H), 3,50 - 3,20 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,30 - 1,95 (m, 4H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 431[M+H]⁺.

Ejemplo 72: Síntesis de N-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0722]



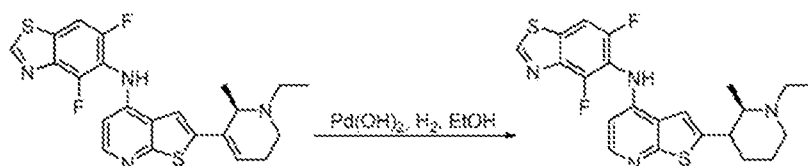
[0723] A una solución de 4,6-difluoro-N-(2-(2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 66**, 1,1 g, 2,650 mmol, 1,00 equiv.) y CH₃CHO (875 mg, 7,951 mmol, 3,00 equiv.) en metanol (15 mL) se añadió NaBH₃CN (510 mg, 7,951 mmol, 3,00 equivalentes). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL). El sólido se recogió por filtración, se secó y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con DCM/MeOH (8:1) para proporcionar N-(4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-il)-2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-amina (**Ejemplo 72**, 1,1 g, 90 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, m/z): 443 [M+H]⁺.

Separación quiral

[0724] La mezcla de los isómeros (**Ejemplo 72**, 1,1 g, 2,365 mmol) se purificó mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK AS-H SFC, 5 x 25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO₂; 50, Fase móvil B: MeOH (2 mMNH₃-MeOH): 50; Caudal: 150 mL/min; 220 nm; TA¹: 4,09 (**Ejemplo 72a**); TA²: 7,39 (**Ejemplo 72b**). La purificación dio el **Ejemplo 72a** (60,2 mg, 6 %, 100 % ee) y el **Ejemplo 72b** (57,0 mg, 6 %, 100 % ee) como sólidos blanquecinos. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,29 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 2H), 3,99 - 3,94 (m, 1H), 3,04 - 2,97 (m, 1H), 2,85 - 2,80 (m, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,24 - 2,18 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 443 [M+H]⁺.

Ejemplo 73: Síntesis de N-(2-((2R)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0725]



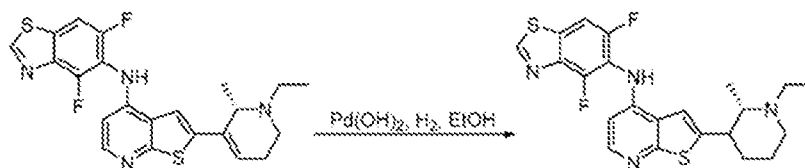
[0726] A una solución de (*R*)-*N*-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 72a**, 360 mg, 0,810 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (30 mL) se añadió Pd(OH)₂ seco (360 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó a 65 °C en una atmósfera de hidrógeno (10 atm.) durante 24 h. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se filtró con ayuda de celite. La filtración se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa con DCM/MeOH (7:1) para dar *N*-(2-((2*R*)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 73**, 140 mg, 39 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, *m/z*): 445 [M+H]⁺.

Separación quiral

[0727] *N*-(2-(1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 73**, 140 mg, 0,315 mmol) se purificó mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK IG HPLC, 20 x 250 mm 5 µm; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH₃·MeOH), Fase móvil B: EtOH; Caudal: 17 mL/min; Gradiente: 50 % B a 50 % B en 13 min; 220/254 nm; TA¹: 9.434. La purificación dio *N*-[2-((2*R*,3*R*)-1-etil-2-metil-3-piperidil)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il]-4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-5-amina (**Ejemplo 73b**, 70 mg, 50 %, 100 % ee) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,35 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,54 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,12 - 4,08 (m, 1H), 3,82 - 3,79 (m, 1H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 3,29 - 3,14 (m, 3H), 2,26 - 2,01 (m, 4H), 1,46 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 445 [M+H]⁺. Se detectaron trazas de isómero adicional del **Ejemplo 73a**.

Ejemplo 74: Síntesis de *N*-[2-((2*S*)-1-etil-2-metil-3-piperidil)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il]-4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-5-amina

[0728]



[0729] A una solución de (*S*)-*N*-(2-(1-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 72a**, 370 mg, 0,835 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (30 mL) se añadió Pd(OH)₂ seco (360 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó a 65 °C en una atmósfera de hidrógeno (10 atm.) durante 24 h. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se filtró con ayuda de celite. La filtración se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa con DCM/MeOH (8:1) para dar *N*-[2-((2*S*)-1-etil-2-metil-3-piperidil)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il]-4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-5-amina (**Ejemplo 74**, 130 mg, 35 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, *m/z*): 445 [M+H]⁺.

Separación quiral

[0730] **Ejemplo 74** (130 mg, 0,293 mmol) se purificó mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: CHIRALPAK IG HPLC, 20 x 250 mm 5 µm; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH₃·MeOH), Fase móvil B: EtOH; Caudal: 17 mL/min; Gradiente: 50 % B a 50 % B en 12 min; 220/254 nm; TA¹: 16.078. La purificación dio *N*-(2-((2*S*,3*S*)-1-etil-2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 74b**, 70 mg, 54 %, 99,8 % ee) como un sólido blanco. CLEM (ESI, *m/z*): 445 [M+H]⁺. Condiciones Analíticas: Columna: CHIRALPAK IG-3 0,46x5 cm, 3 µm; Fase móvil: Hex (0,2 % DEA): EtOH = 50:50; Flujo (mL/min): 1; Temperatura: 25; Detector: 254 nm. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,37 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,12 - 4,10 (m, 1H), 3,87 - 3,84 (m, 1H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 3H), 2,31 - 2,02 (m, 4H), 1,54 - 1,42 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,31 - 1,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 445 [M+H]⁺. Se detectaron trazas de isómero adicional del **Ejemplo 74a**.

Ejemplo 75: Síntesis de 6-fluoro-*N*-(2-(2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0731]

Intermedio I

(en H₂O)

Ejemplo



20

25



35

40

45

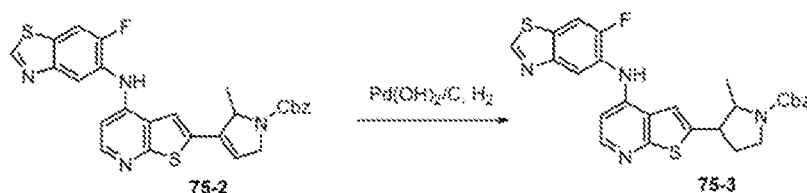


55

65

65

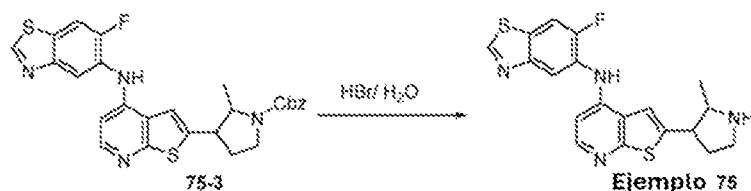
[0736]



[0737] A una solución de bencilo 3-4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (**75-2**, 170 mg, 0,330 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (10,0 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (170 mg, 1,00 p/p). El matraz se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno, seguido de un lavado con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 15 h en un baño de aceite bajo una atmósfera de hidrógeno (globo). CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó 3-4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo crudo **75-3**, en el siguiente paso sin purificación adicional. CLEM (ESI, *m/z*): 519 [M+H]⁺.

Síntesis de 6-fluoro-N-(2-(2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0738]



[0739] Una solución de 3-4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato (**75-3**, 105 mg, 0,200 mmol, 1,00 equiv.) en HBr (40 % en H₂O, 3,0 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 0,5 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se purificó mediante HPLC prep (Columna: X Bridge Prep C18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0,1 % NH₃ H₂O), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5 % B a 52 % B en 7,5 min; 254/210 nm; Ta: 7,17 min) para dar el producto deseado 6-fluoro-N-(2-(2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 75**, 21 mg, 27 %) como un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,23 (s, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 6,21 (dd, *J* = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 3,68 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 3,23 - 3,00 (m, 2H), 2,56 - 2,37 (m, 1H), 2,30 - 2,03 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H). CLEM (ESI, *m/z*): 385 [M+H]⁺. Condiciones analíticas: Columna: XBridge BEH Shield RP18 Columna 2.1 x 50 mm, 2,5 µm; Fase Móvil A: Agua + NH₄HCO₃ 6,5 mM (pH = 10), Fase Móvil B: Acetonitrilo; Caudal: 0,8000 mL/min; Gradiente: 10 % B a 95 % B en 2,0 min; 254 nm; Ta: 1,378 min.

Separación quiral:

[0740] La mezcla de los isómeros se separó mediante HPLC-Quiral (Columna: CHIRALPAK IG, 2,0 x 25 cm (5 µm); Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH₃⁺ MeOH), Fase móvil B: EtOH; Caudal: 20 mL/min; mantener a 30 % B durante 23 min.

[0741] Ejemplo 75a: Sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,14 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 6,81 (dd, *J* = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 3,88 - 3,49 (m, 4H), 2,80 - 2,68 (m, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 385 [M+H]⁺. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALCEL OD-3, 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase Móvil: EtOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min; Gradiente: 10 % B a 50 % B en 4,0 min; 220 nm; Ta: 3,386 min.

[0742] Ejemplo 75b: Sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,26 - 8,14 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 3,90 - 3,45 (m, 4H), 2,82 - 2,65 (m, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 385 [M+H]⁺. Condiciones analíticas: Columna: Shim-pack XR-ODS 3.0 x 50 mm, 2,2 µm; Fase Móvil A: Agua/TFA al 0,05 %, Fase Móvil B: Acetonitrilo/TFA al 0,05 %; Caudal: 1,2000 mL/min.; Gradiente: 5 % B a 100 % B en 2,0 min; 254 nm; Ta: 1,283 min. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALCEL OD-3, 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase Móvil: EtOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 50 % B en 4,0 min; 220 nm; Ta: 3,224 min.

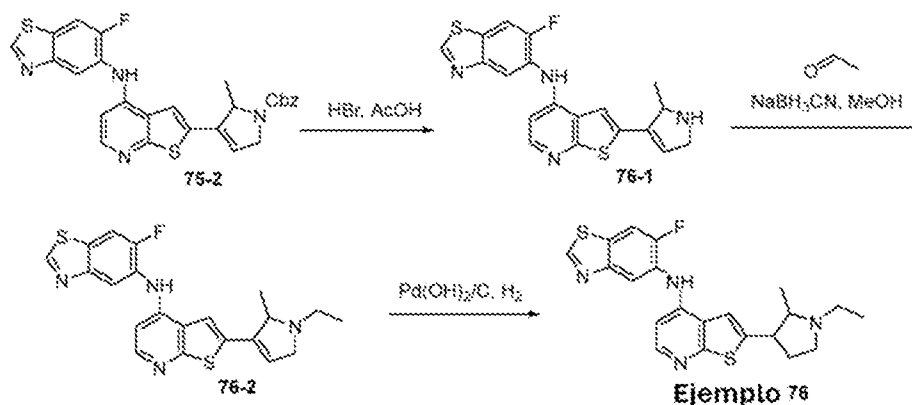
[0743] Ejemplo 75c: Sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,26 - 8,17 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 4,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 2,63 - 2,51 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 385 [M+H]⁺. Condiciones

analíticas quirales: Columna: CHIRALCEL OD-3, 4,6 x 100 mm, 3 μ m; Fase Móvil: EtOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 50 % B en 4,0 min; 220 nm; Ta: 3,669 min.

[0744] Ejemplo 75d: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,38 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,26 - 8,14 (m, 2H), 7,93 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 7,0, 2,2$ Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 2,80 - 2,68 (m, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALCEL OD-3, 4,6 x 100 mm, 3 μ m; Fase Móvil A: CO_2 ; Fase Móvil B: EtOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 50 % B en 4,0 min; 220 nm; Ta: 3,864 min.

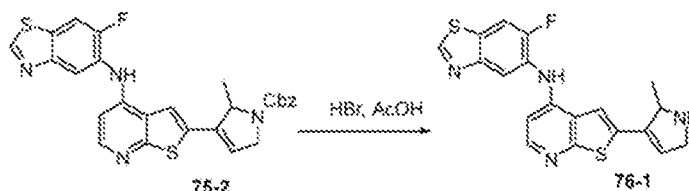
Ejemplo 76: Síntesis de N-(2-(1-etil-2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0745]



Síntesis de 6-fluoro-N-(2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

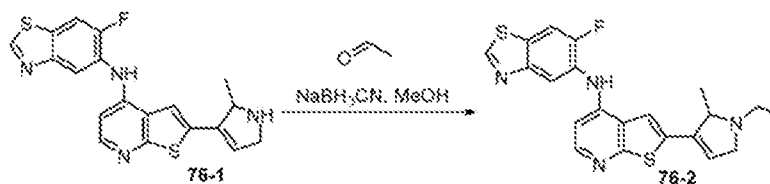
[0746]



[0747] Una solución de 3-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (**75-2**, 190 mg, 0,370 mmol, 1,00 equiv.) en HBr al 40 % (6,0 ml, 0,370 mmol, 1,00 equiv.) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se le añadió acetona (20,0 mL) y el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 6-fluoro-N-(2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**76-1**, 100 mg, 71 %). CLEM (ESI, m/z): 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de N-(2-(1-etil-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0748]

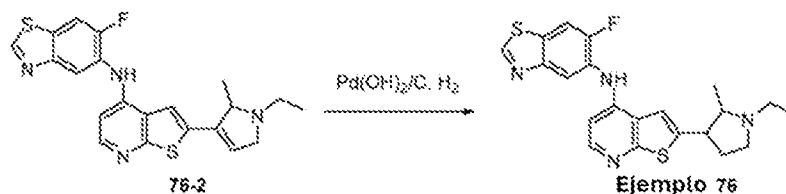


[0749] A una solución de 6-fluoro-N-(2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**76-1**, 100 mg, 0,260 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (10,0 mL) se añadió CH_3CHO (144 mg, 1,310 mmol, 5,00 equiv.) y NaBH_3CN (49 mg, 0,780 mmol, 3,00 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente

en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante CCF preparativa con diclorometano/metanol (15:1) para proporcionar N-(2-(1-etil-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**76-2**, 60 mg, 56 %). CLEM (ESI, m/z): 411 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(2-(1-etil-2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

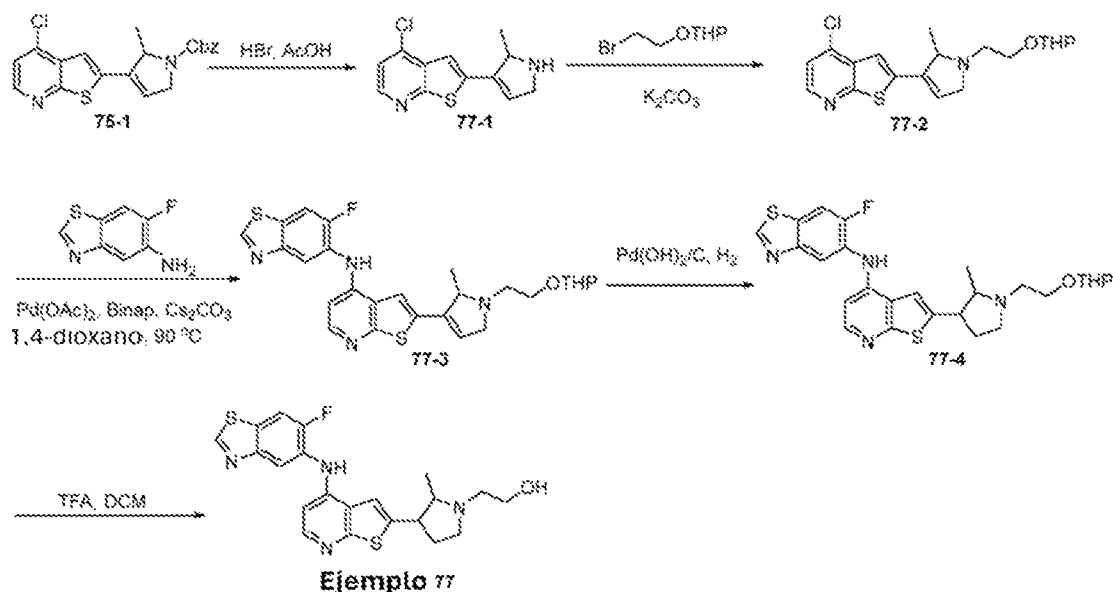
[0750]



[0751] A una solución de N-(2-(1-etil-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**76-2**, 60 mg, 0,150 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (10,0 mL) se añadió $Pd(OH)_2/C$ (60 mg, 1,00 p/p). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 19 x 250 mm, 10 μ m; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 50 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 6,95 min. La purificación dio como resultado N-(2-(1-etil-2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 76**), 8,8 mg, 14 %) como un sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,29 (s, 1H), 8,31 - 8,12 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,09 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,77 - 3,48 (m, 3H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 2,80 - 2,46 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 4,6 Hz, 1H). CLEM (ESI, m/z): 413 $[M+H]^+$.

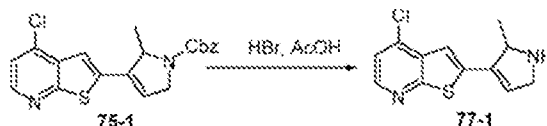
Ejemplo 77: Síntesis de 2-(3-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)etanol-1-ol

[0752]



Síntesis de 4-cloro-2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina

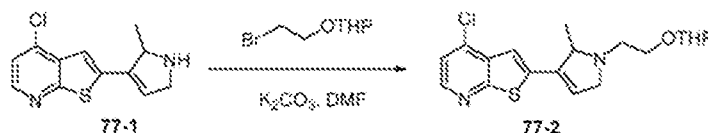
[0753]



[0754] Una solución de 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (**75-1**, 340 mg, 0,880 mmol, 1,00 equiv.) en HBr (40 % en AcOH, 5,0 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. CLEM mostró que la reacción estaba completa. A la mezcla resultante se añadió acetona (20,0 mL) y el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 4-cloro-2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**77-1**, 150 mg, 68 %). CLEM (ESI, m/z): 251 [M+H]⁺.

Síntesis de 4-cloro-2-(2-metil-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina

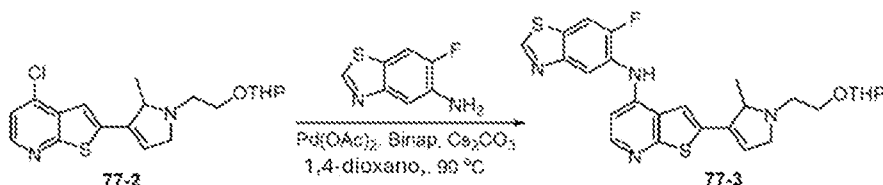
[0755]



[0756] A una solución de 4-cloro-2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**77-1**, 180 mg, 0,702 mmol, 1,00 equiv) en DMF (10,0 mL) se añadió K₂CO₃ (198 mg, 1,440 mmol, 2,00 equiv) y el pH se ajustó a 8-9 con Et₃N. Después de 5 min., se añadió 2-(2-bromo-etoxi)tetrahidropirano (225 mg, 1,080 mmol, 1,50 equiv.) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante CCF preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 4-cloro-2-(2-metil-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**77-2**, 200 mg, 74 %). CLEM (ESI, m/z): 379 [M+H]⁺.

Síntesis de 6-fluoro-N-(2-(2-metil-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

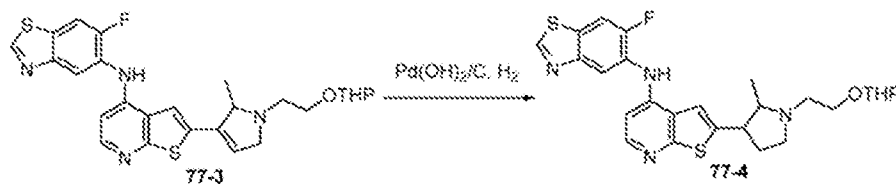
[0757]



[0758] A una solución de 4-cloro-2-(2-metil-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**77-2**, 150 mg, 0,400 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (6,0 mL) se añadió 6-fluoro-1,3-benzotiazol-5-amina (80 mg, 0,480 mmol, 1,20 equiv), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,040 mmol, 0,10 equiv), BINAP (49 mg, 0,080 mmol, 0,20 equiv) y Cs₂CO₃ (387 mg, 1,190 mmol, 3,00 equivalente). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (30 mL). La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante CCF preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 6-fluoro-N-(2-(2-metil-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**77-3**, 120 mg, 59 %). CLEM (ESI, m/z): 511 [M+H]⁺.

Síntesis de 6-fluoro-N-(2-(2-metil-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

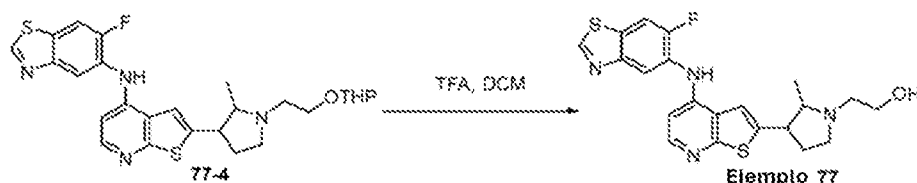
[0759]



[0760] A una solución de 6-fluoro-N-(2-(2-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**77-3**, 120 mg, 0,230 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20,0 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (120 mg, 1,00 p/p). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante CCF preparativa con diclorometano/metanol (5:1) para proporcionar 6-fluoro-N-(2-(2-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**77-4**, 60 mg, 50 %). CLEM (ESI, *m/z*): 513 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-(3-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il)etanol-1-ol

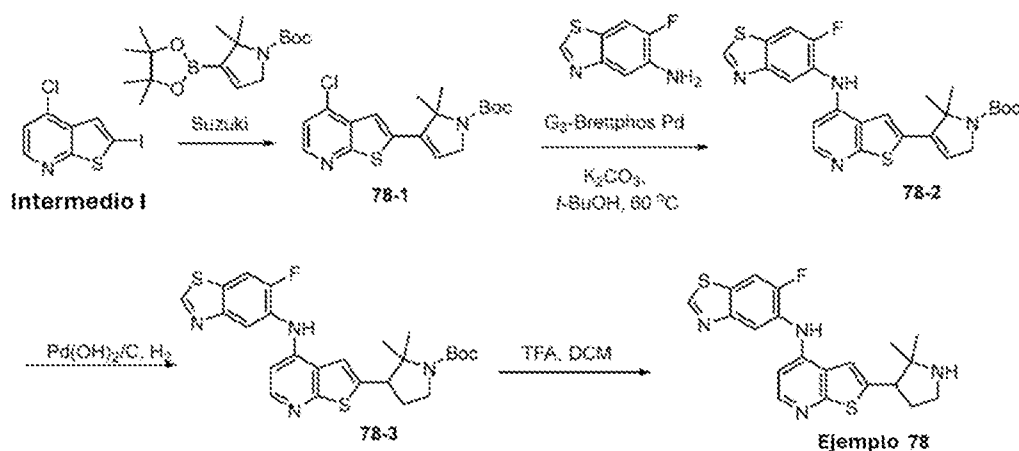
[0761]



[0762] A una solución de 6-fluoro-N-(2-(2-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**77-4**, 60 mg, 0,120 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (5,0 mL) se le añadió TFA (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa. Columna: Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 30 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 6,95 min. La purificación dio como resultado 2-(3-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-il)etanol-1-ol (**Ejemplo 77**, 17,5 mg, 35 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,29 (s, 1H), 8,35 - 8,03 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,49 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 28,6 Hz, 1H), 3,95 (t, *J* = 5,1 Hz, 3H), 3,83-3,38 (m, 4H), 2,82 - 2,39 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 1,31 (s, 2H). CLEM (ESI, *m/z*): 429 [M+H]⁺.

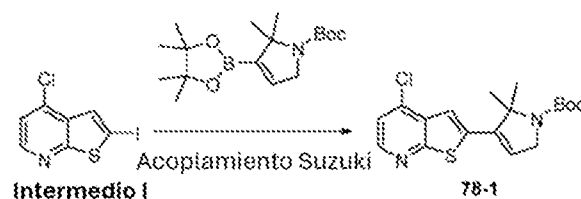
Ejemplo 78: Síntesis de N-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0763]



Síntesis de 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

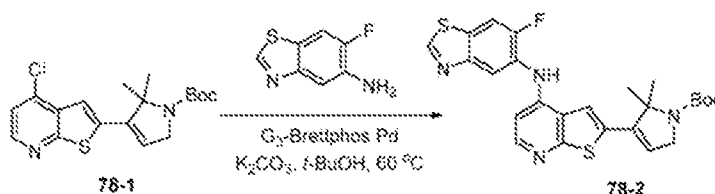
[0764]



[0765] A una solución agitada de 4-cloro-2-yodo-tieno[2,3-b]piridina (**intermedio I**, 2,5 g, 8,470 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (20,0 mL) y agua (5,0 mL) se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (692 mg, 0,850 mmol, 0,10 equiv.), t-BuONa (2,4 g, 25,410 mmol, 3,00 equiv.) y 2,2-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,8 g, 8,470 mmol, 1,00 equiv.) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) para proporcionar 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**78-1**, 1,8 g, 58 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 365 [M+H]⁺.

*Síntesis de 3-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo*

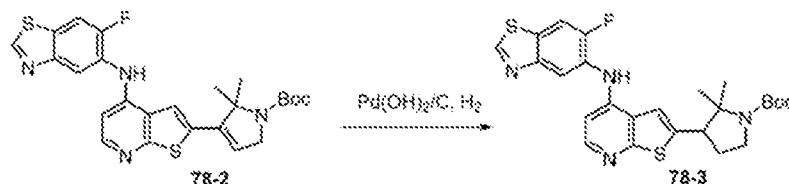
[0766]



[0767] En un tubo sellado de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**78-1**, 300 mg, 0,820 mmol, 1,00 equiv.), 6-fluoro-1,3-benzotiazol-5-amina (138 mg, 0,820 mmol, 1,00 equiv.), K₂CO₃ (340 mg, 2,470 mmol, 3,00 equiv.), G3-brettphos (74 mg, 0,080 mmol, 0,10 equiv.) y *tert*-butanol (10,0 mL). La solución resultante se agitó durante 4 h a 60 °C. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para dar 3-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**78-2**, 260 mg, 64 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 497 [M+H]⁺.

*Síntesis de 3-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo*

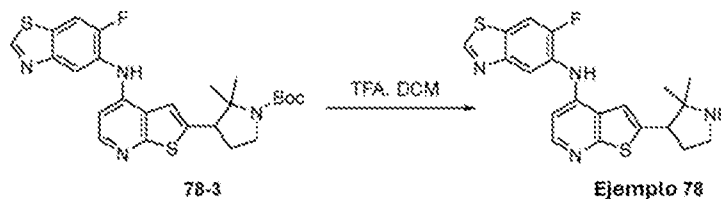
[0768]



[0769] A una solución de 3-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (**78-2**, 260 mg, 0,520 mmol, 1,00 equiv) en etanol (10,0 mL), se añadió Pd(OH)₂/C al 10 % (260 mg, 1,00 p/p) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se desgasificó y se rellenó con hidrógeno. La reacción se agitó durante 7 días a 60°C en una atmósfera de H₂ (globo). CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**78-3**, 200 mg, crudo) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 499 [M+H]⁺.

Síntesis de N-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0770]



[0771] A una solución agitada de 3-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**78-3**, 85 mg, 0,170 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (4,0 mL) se añadió TFA (2,0 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa. Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 10 μ m, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min.; Gradiente: 5 % B a 25 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 6,95 min. La purificación dio como resultado N-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 78**, 64,6 mg, 92 %) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,27 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 10,2, 9,0 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 3,66 - 3,59 (m, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 2,74 - 2,56 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). CLEM (ESI, m/z): 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Separación quiral

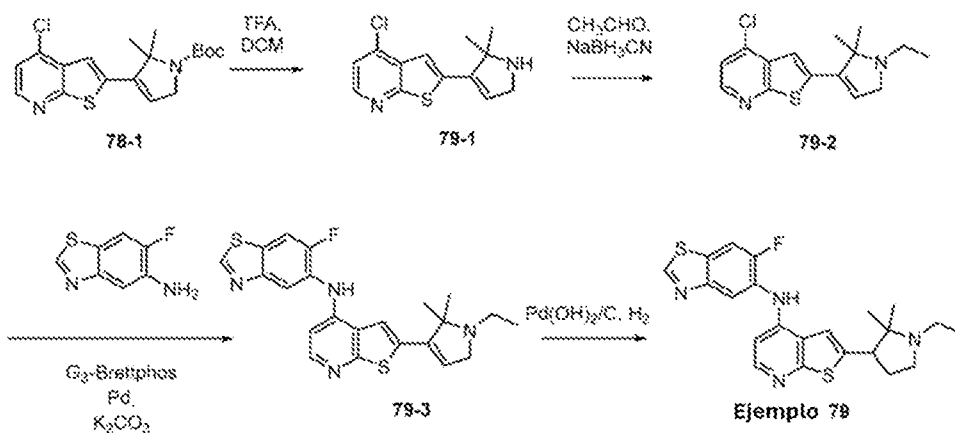
[0772] La mezcla de isómeros se separó mediante HPLC quiral (Columna: CHIRALPAK IG, 2,0 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$), Fase móvil B: EtOH; Caudal: 20 mL/min.; mantener a 30 % B durante 17 min; 220/254 nm; Ta: 10,39; TA^2 : 14,274; Volumen de inyección: 0,8 mL; Número de ejecuciones: 9) para obtener los productos deseados.

[0773] Pico 1 - **Ejemplo 78a**: (27,6 mg, 28 %, 99,1 % ee) como un sólido blanco. CLEM (ESI, m/z): 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,36 (s, 1H), 8,37 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,66 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,88 - 3,81 (m, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,34 (s, 3H). Condiciones analíticas quirales: CHIRALPAK IG-3, 0,46 x 5 cm, 3 μ m; Fase Móvil: Hex (0,1 % DEA):EtOH = 70:30; Caudal: 1 mL/min.; 254 nm; Ta: 2,435 min.

[0774] Pico 2 - **Ejemplo 78b**: (29,9 mg, 30 %, 100 % ee) como un sólido blanco. CLEM (ESI, m/z): 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,36 (s, 1H), 8,37 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,66 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,88 - 3,81 (m, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,34 (s, 3H). Condiciones analíticas quirales: CHIRALPAK IG-3, 0,46 x 5 cm, 3 μ m; Fase Móvil: Hex (0,1 % DEA):EtOH = 70:30; Caudal: 1 mL/min.; 254 nm; Ta: 3,000 min.

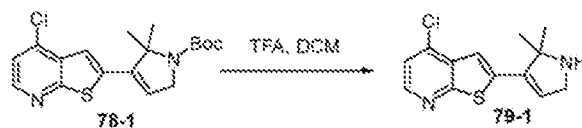
Ejemplo 79: Síntesis de N-(2-(1-etil-2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0775]



Síntesis de 4-cloro-2-(2, 2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina

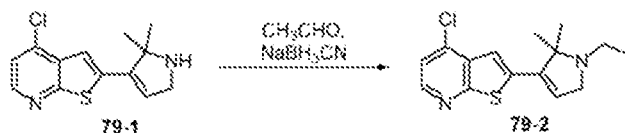
[0776]



[0777] A una solución de 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (78-1, 600 mg, 1,640 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (5,0 mL) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1,5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 4-cloro-2-(5,5-dimetil-1,2-dihidropirrol-4-il)tieno[2,3-b]piridina (79-1, 450 mg, crudo) en forma de sal de HCl como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 265 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-cloro-2-(1-etil-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina

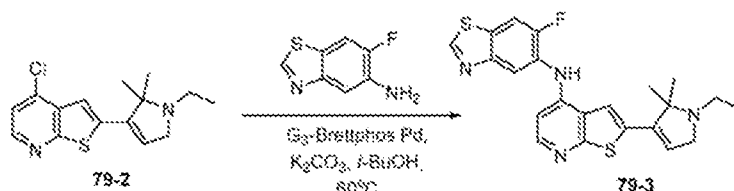
[0778]



[0779] A una solución de 4-cloro-2-(2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (79-1, 90 mg, 0,340 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (5,0 mL) se añadió acetaldehído (75 mg, 0,680 mmol, 2,00 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente y se añadió NaBH_3CN (66 mg, 1,020 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CCF preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar 4-cloro-2-(1-etil-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (79-2, 90 mg, 90 %) como un aceite de color amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 293 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(2-(1-etil-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

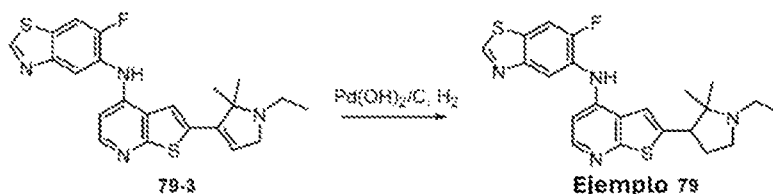
[0780]



[0781] A una solución de 4-cloro-2-(1-etil-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (79-2, 90 mg, 0,310 mmol, 1,00 equiv) en terc-butanol (3,0 mL) se añadió K_2CO_3 (128 mg, 0,930 mmol, 3,00 equiv), 6-fluoro-1,3-benzotiazol-5-amina (57 mg, 0,341 mmol, 1,20 equiv) y $\text{G}_3\text{-BrettPhos}$ (56 mg, 0,062 mmol, 0,02 equiv) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 60 °C. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante CCF preparativa (DCM/MeOH = 8/1) para proporcionar N-(2-(1-etil-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (79-3, 80 mg, 61 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 425 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(2-(1-etil-2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

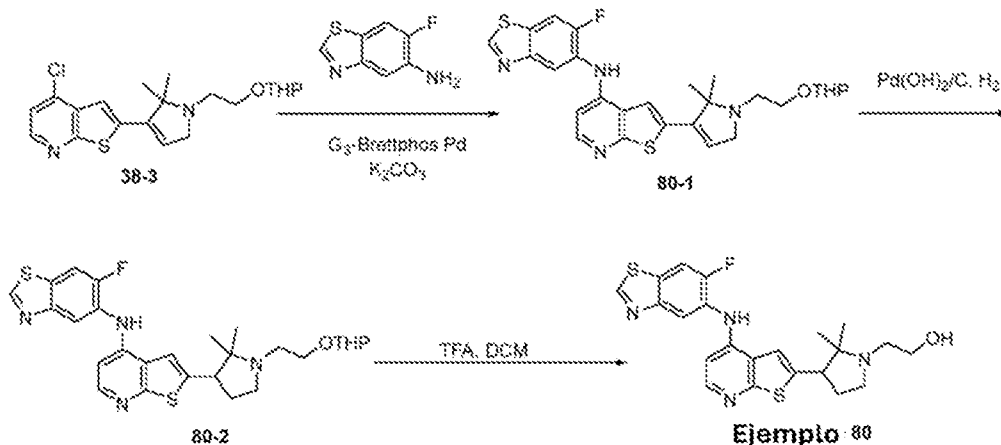
[0782]



[0783] A una solución de N-(2-(1-etil-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**79-3**, 80 mg, 0,190 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20,0 mL) se añadió Pd(OH)₂ al 10 %/C (80 mg, 1,00 p/p). bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se desgasificó y se rellenó con hidrógeno 3 veces. La mezcla de reacción se agitó durante 90 h a 60 °C en H₂ (2 atm). CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min.; Gradiente: 5 % B a 25 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 6,95 min. La purificación dio como resultado N-(2-(1-etil-2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 79**, 30,0 mg, 37 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 9,29 (s, 1H), 8,29 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 1H), 6,52 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,62 - 3,86 (m, 1H), 3,84 - 3,72 (m, 1H), 3,60 - 3,37 (m, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,72 - 2,55 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H). CLEM (ESI, m/z): 427 [M+H]⁺.

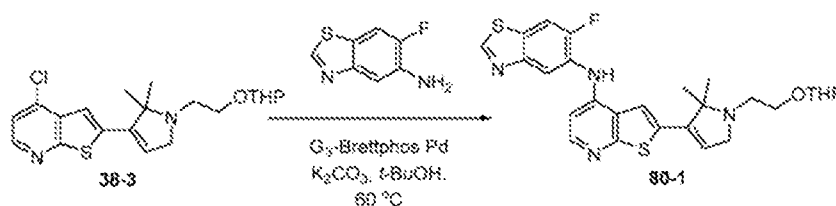
Ejemplo 80: Síntesis de 2-(3-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etano-1-ol

[0784]



Síntesis de N-(2-(2,2-dimetil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

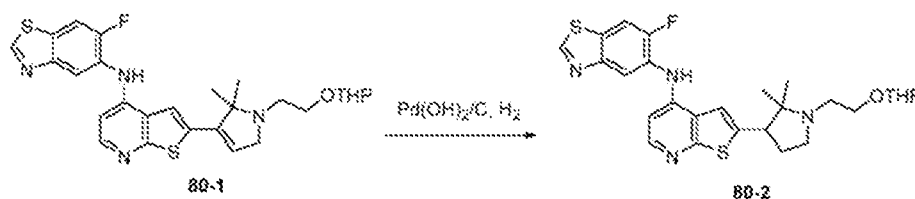
[0785]



[0786] A una solución agitada de 4-cloro-2-(2,2-dimetil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**38-3**, 200 mg, 0,510 mmol, 1,00 equiv.), 6-fluoro-1,3-benzotiazol-5-amina (86 mg, 0,510 mmol, 1,00 equiv.) y K₂CO₃ (162 mg, 1,530 mmol, 3,00 equiv.) en tercio-butanol (10,0 mL) se añadió G₃-Brettphos (46 mg, 0,050 mmol, 0,10 equiv.) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3:1) para proporcionar N-(2-(2,2-dimetil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**80-1**, 130 mg, 48 %). CLEM (ESI, m/z): 525 [M+H]⁺.

Síntesis de N-(2-(2,2-dimetil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

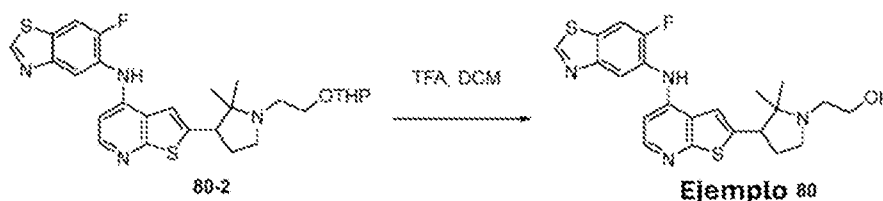
[0787]



[0788] A una solución agitada de N-(2-(2,2-dimetil-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**80-1**, 130 mg, 0,250 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (25,0 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (130 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno (2 atm) durante 24 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con DCM/MeOH (10:1) para proporcionar N-(2-(2,2-dimetil-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**80-2**, 120 mg, 92 %). CLEM (ESI, *m/z*): 527 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-(3-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etanol-1-ol

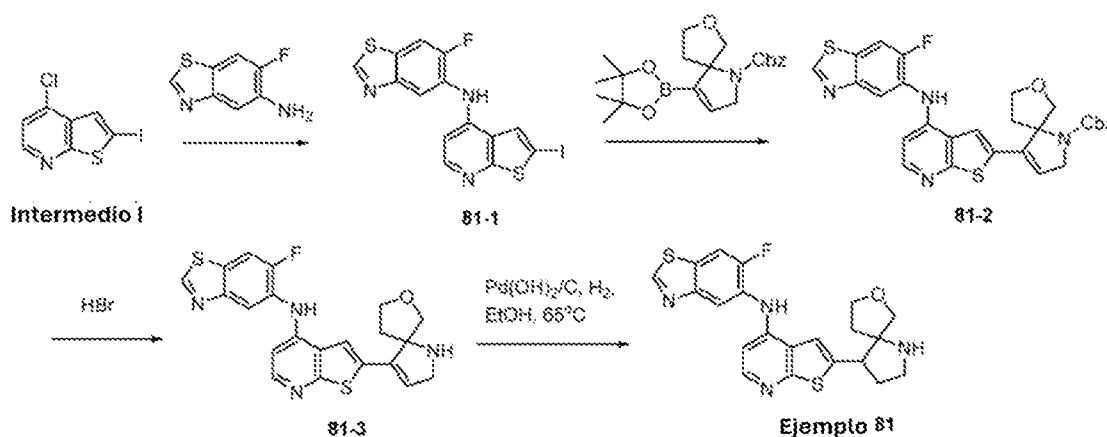
[0789]



[0790] A una solución agitada de N-(2-(2,2-dimetil-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**80-2**, 120 mg, 0,230 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (4,0 mL) se le añadió TFA (2,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa: Columna: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0,1 % NH₃ · H₂O), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min.; Gradiente: 15 % B a 51 % B en 7,5 min; 254/210 nm; TR: 7,62 min. La purificación dio como resultado 2-(3-(4-((6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etanol-1-ol (**Ejemplo 80**, 69,0 mg, 65 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,22 (s, 1H), 8,13- 8,03 (m, 2H), 7,56 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,21 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,69 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,95 - 2,75 (m, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 443 [M+H]⁺.

Ejemplo 81: Síntesis de N-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0791]



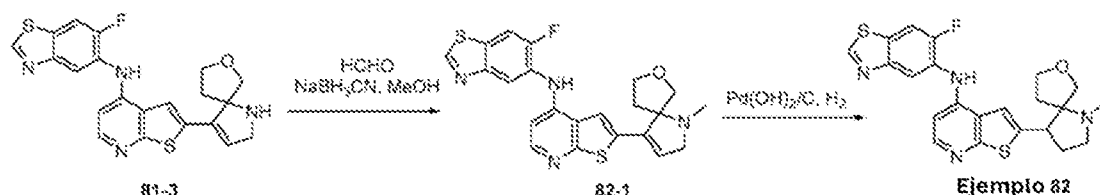
[0792] 6-fluoro-N-(2-yodotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**81-1**) de manera análoga a la síntesis de N-(2-yodotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina descrita en el **Ejemplo 1**.

[0793] N-(2-(7-Oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**81-3**) se preparó a partir de 6-fluoro-N-(2-yodotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**81-1**) de una manera análogo a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 40**.

[0794] A una solución de N-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**81-3**, 100 mg, 0,240 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (10,0 mL) se añadió Pd(OH)₂/C seco (100 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó a 65°C durante 3 días bajo una atmósfera de hidrógeno (2 atm.). CLEM mostró que la reacción fue completa. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC-prep utilizando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min.; Gradiente: 15 % B a 48 % B en 7,5 min; 254/210 nm; Ta: 6,65. La purificación dio como resultado N-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 81**, 25,8 mg, 25 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,22 (s, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 10,2, 8,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 5,6, 1,5 Hz, 1H), 3,99 - 3,72 (m, 3H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 3,28 - 3,01 (m, 2H), 2,55 - 2,40 (m, 1H), 2,31 - 2,03 (m, 2H), 1,90 - 1,65 (m, 1H). CLEM (ESI, m/z): 427 [M+H]⁺.

Ejemplo 82: Síntesis de 6-fluoro-N-(2-(1-metil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

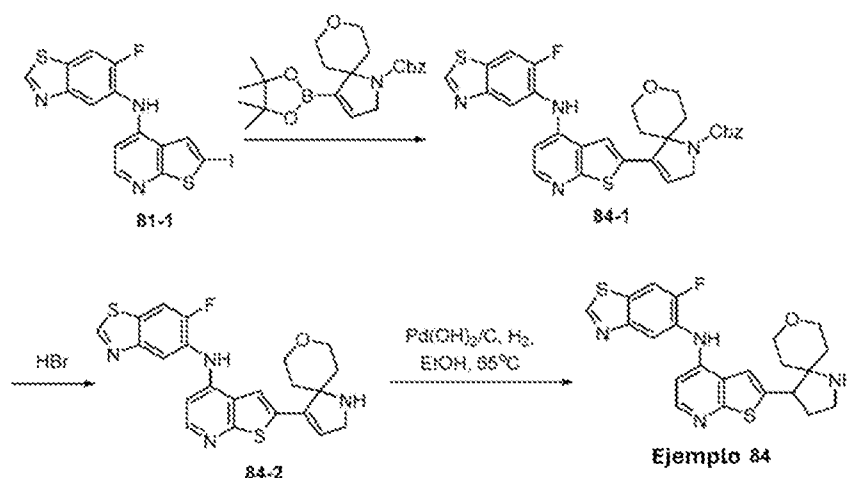
[0795]



La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CCF preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar 30 mg de un sólido de color amarillo claro. El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparatoria. Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 10 μ m, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min.; Gradiente: 20 % B a 30 % B en 10 min; para proporcionar N-(2-(1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 83**, 16,8 mg, 28 %) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,62 - 3,80 (m, 5H), 3,72 - 3,42 (m, 4H), 2,90 - 1,91 (m, 4H), 1,45 (td, J = 7,2, 3,7 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 84: Síntesis de N-(2-(8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0801]

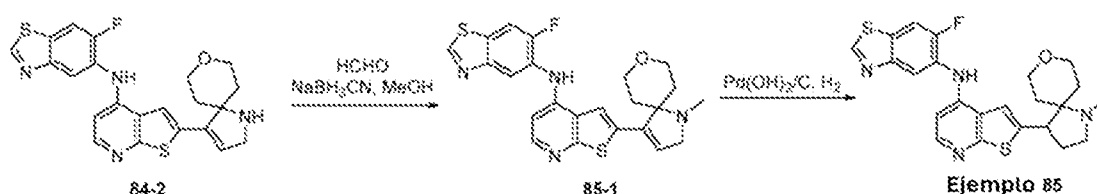


[0802] N-(2-(8-Oxa-1-azaespiro[4.5]dec-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**84-2**) se preparó a partir de 6-fluoro-N-(2-yodotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**81-1**) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 46**.

[0803] A una solución de N-(2-(8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**84-2**, 100 mg, 0,230 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (10 mL) se añadió Pd(OH) $_2$ /C seco (100 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 65 °C en una atmósfera de hidrógeno (2 atm). CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparatoria. Columna: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 μ m; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH $_4$ HCO $_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min.; Gradiente: 8 % B a 55 % B en 7,5 min; 254/210 nm; Ta: 6,98. La purificación dio como resultado N-(2-(8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 84**, 31,1 mg, 31 %) como un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,20 (s, 1H), 8,11 - 8,00 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 10,2, 8,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 1H), 3,88 - 3,60 (m, 4H), 3,29 - 3,02 (m, 3H), 2,5-2,35 (m, 1H), 2,15 - 2,33 (m, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 2H). CLEM (ESI, m/z): 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 85: Síntesis de 6-fluoro-N-(2-(1-metil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0804]

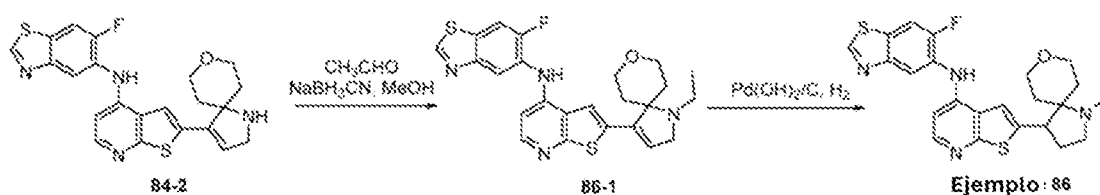


[0805] 6-fluoro-N-(2-(1-metil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**85-1**) se preparó a partir de N-(2-(8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**84-2**) de manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 41**.

[0806] A una solución de 6-fluoro-N-(2-(1-metil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**85-1**, 90 mg, 0,200 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20,0 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (90 mg, 1,00 p/p). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche en una atmósfera de hidrógeno (globo). CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparatoria. Columna: Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 40 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 6,95 min. La purificación dio como resultado 6-fluoro-N-(2-(1-metil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 85**, 41,9 mg, 46 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,30 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 4,42 - 4,24 (m, 1H), 4,09 - 3,80 (m, 4H), 3,68 - 3,45 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,94 - 1,80 (m, 1H). CLEM (ESI, m/z): 455 [M+H]⁺.

Ejemplo 86: Síntesis de N-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0807]

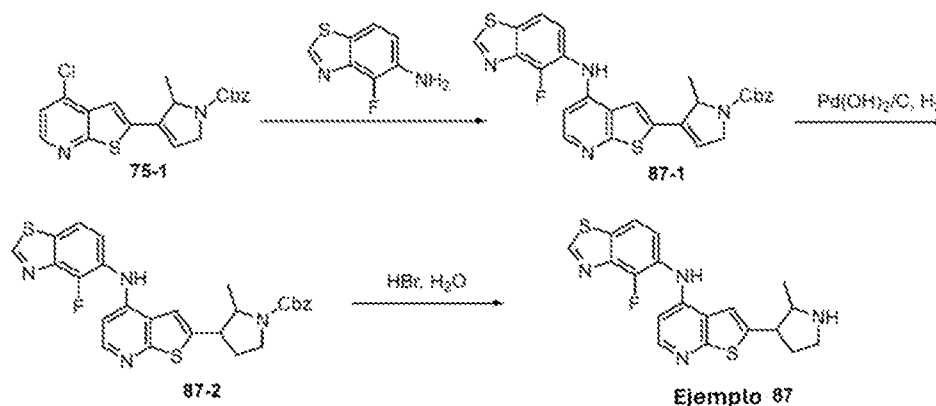


[0808] N-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**86-1**) se preparó a partir de N-(2-(8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**84-2**) de manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 47**.

[0809] A una solución de N-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**86-1**, 100 mg, 0,211 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20,0 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (100 mg, 1,00 p/p). La mezcla resultante se agitó durante 48 h a 60 °C en una atmósfera de H₂ (globo). La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante HPLC preparatoria. Columna: Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 30 % B en 7 min; para proporcionar N-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 86**, 48,8 mg, 48 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,28 (s, 1H), 8,32 - 8,11 (m, 2H), 7,94 - 7,82 (m, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 6,64 - 6,44 (m, 1H), 4,40 - 4,20 (m, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,84 - 3,60 (m, 2H), 3,50 - 3,45 (m, 3H), 3,34 - 3,11 (m, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,55 - 2,40 (m, 1H), 2,31 - 1,85 (m, 4H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 469 [M+H]⁺.

Ejemplo 87: Síntesis de 4-fluoro-N-(2-(2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

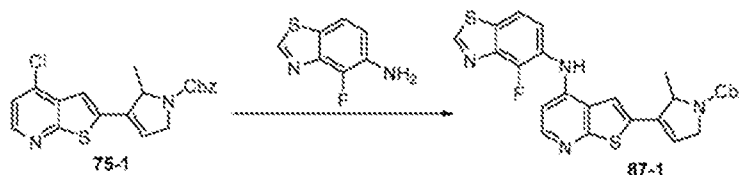
[0810]



Síntesis de bencilo 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato

[0811]

5

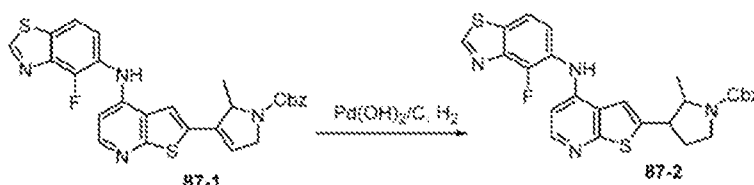


10 **[0812]** 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (**75-1**, 384 mg, 1,000 mmol, 1,00 equiv), 4-fluoro-1,3-benzotiazol-5-amina (184 mg, 1,100 mmol, 1,10 equiv), G₃-BrettPhos (90 mg, 0,100 mmol, 0,10 equiv) y K₂CO₃ (386 mg, Se disolvieron 2,990 mmol, 3,00 equiv) en *terc*-butanol (10,0 mL). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante la noche en una atmósfera de N₂. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante CCF preparativa (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1) para proporcionar 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (**87-1**, 220 mg, 43 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 517 [M+H]⁺.

Síntesis de 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo

20 **[0813]**

25

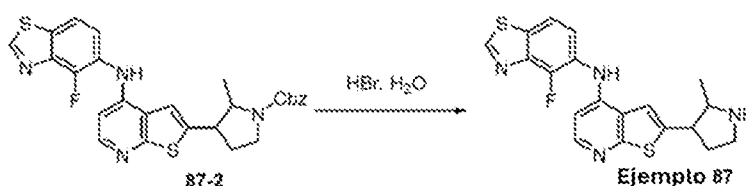


30 **[0814]** 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (**87-1**, 220 mg, 0,430 mmol, 1,00 equiv.) se disolvió en etanol (42,0 mL), después se añadió Pd(OH)₂/C (212 mg, 1,00 p/p). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche en H₂ (globo). CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante CCF preparativa (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1) para proporcionar 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato (**87-2**, 90 mg, 41 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, *m/z*): 519 [M+H]⁺.

Síntesis de 4-fluoro-N-(2-(2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]-tiazol-5-amina

40 **[0815]**

45

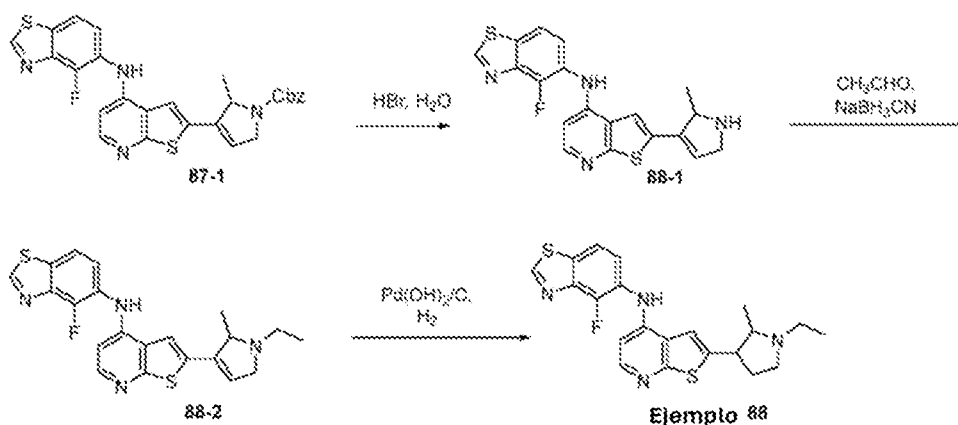


50 **[0816]** 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (**87-2**, 80 mg, 0,150 mmol, 1,00 equiv) se disolvió en ácido bromhídrico (40 % en agua, 5,0 mL) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Columna: Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min.; Gradiente: 5 % B a 30 % B en 8 min; para proporcionar 4-fluoro-N-(2-(2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]-tiazol-5-amina (**Ejemplo 87**, 41,3 mg, 70 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d) δ 9,41 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,13- 8,02 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 4,33- 3,45 (m, 4H), 2,84 - 2,23 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H). CLEM (ESI, *m/z*): 385 [M+H]⁺.

Ejemplo 88: Síntesis de N-(2-(1-etil-2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

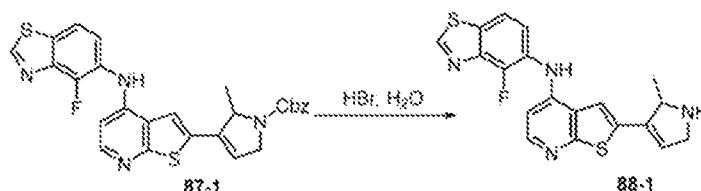
60 **[0817]**

65



Síntesis de 4-fluoro-N-(2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

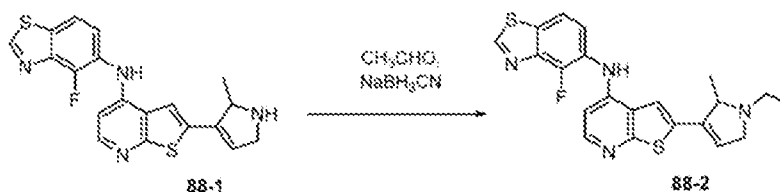
[0818]



[0819] Una solución de 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (**87-1**, 210 mg, 0,411 mmol, 1,00 equiv.) en HBr (40 % en H₂O, 10,0 mL) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad y se lavó con acetona para proporcionar 4-fluoro-N-(2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**88-1**, 220 mg, crudo) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, *m/z*): 382 [M+H]⁺.

Síntesis de N-(2-(1-etil-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

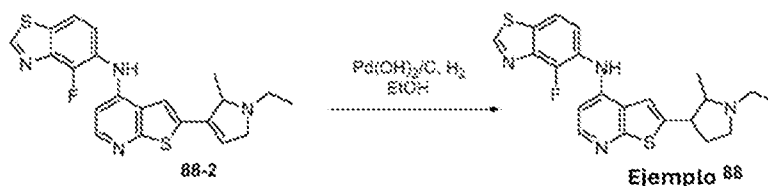
[0820]



[0821] A una solución de 4-fluoro-N-(2-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**88-1**, 190 mg, 0,412 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (10,0 mL) se añadió CH₃COOH (una gota), CH₃CHO (90 mg, 2,051 mmol, 5,00 equiv.) y NaBH₃CN (77 mg, 1,232 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ (ac. saturada, 100 mL), se extrajo con DCM (3 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CCF preparativa (DCM/MeOH = 8/1) para proporcionar N-(2-(1-etil-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**88-2**, 80 mg, 48 %) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, *m/z*): 411 [M+H]⁺.

Síntesis de N-(2-(1-etil-2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0822]

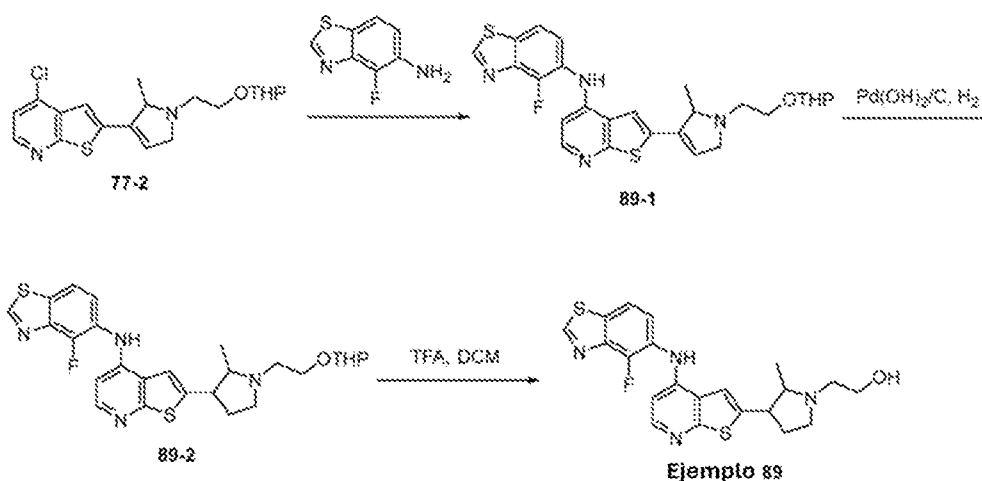


5

10 **[0823]** A una solución de N-(2-(1-etil-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-
 amina (**88-2**, 80 mg, 0,191 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20,0 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (80 mg, 1,00 p/p). La mezcla
 resultante se agitó durante 48 h a 60 °C en una atmósfera de H₂ (globo). CLEM mostró que la reacción estaba completa.
 La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CCF-prep
 15 (DCM/MeOH=8/1) y HPLC-prep (Columna: Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA),
 Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 30 % B en 8 min.) para producir N-(2-(1-etil-2-
 metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 88**, 8,4 mg, 10 %) como un sólido
 blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,41 (s, 1H), 8,29 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H),
 7,64 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 4,31 - 4,30 (m, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,98 - 3,80 (m, 1H),
 3,54 - 3,45 (m, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 1,45 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,9
 20 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 413 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 89: Síntesis de 2-(3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)etanol-1-ol

25 **[0824]**

35

40

45

50 **[0825]** El **Ejemplo 89** se preparó a partir de 4-cloro-2-(2-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-
 pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**77-2**) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 77** para
 producir 2-(3-(4-((4-fluoro-1,3-benzotiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)etanol (**Ejemplo 89**) como
 un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol- d) δ 9,41 (s, 1H), 8,29 (sa, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68
 - 7,59 (m, 1H), 6,76 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 1H), 4,10 - 3,89 (m, 3H), 3,80 - 3,40 (m, 4H), 2,80 - 2,40 (m, 2H),
 1,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,30 (sa, 2H). CLEM (ESI, m/z): 429 [M+H]⁺.

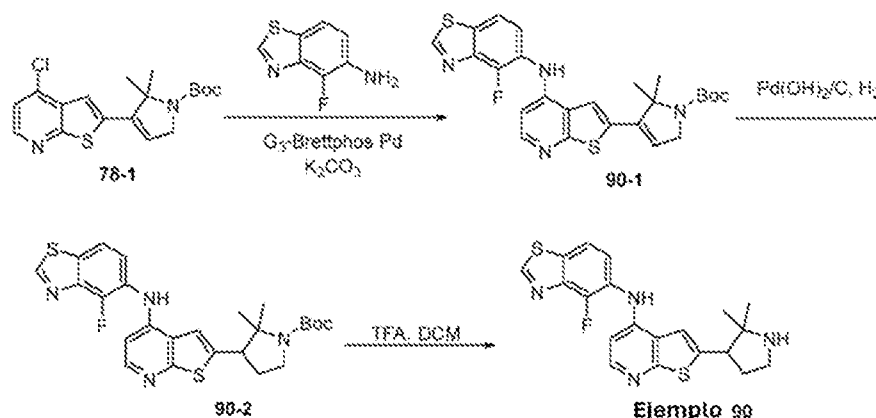
50

Ejemplo 90: Síntesis de N-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

55 **[0826]**

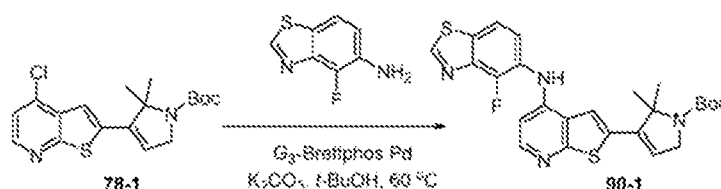
60

65



Síntesis de 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

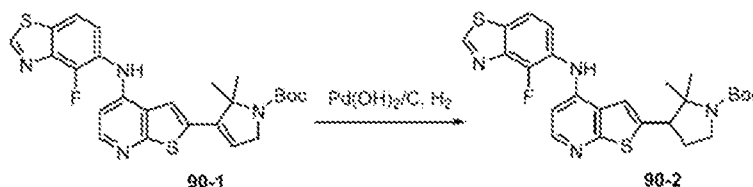
[0827]



[0828] En un tubo sellado de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (**78-1**, 300 mg, 0,820 mmol, 1,00 equiv), 4-fluoro-1,3-benzotiazol-5-amina (138 mg, 0,820 mmol, 1,00 equiv), K_2CO_3 (340 mg, 2,470 mmol, 3,00 equiv.), G_3 -brettphos (74 mg, 0,080 mmol, 0,10 equiv.) y *terc*-butanol (10,0 mL). La solución resultante se agitó durante 4 h a 60 °C. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para dar 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (**90-1**, 280 mg, 69 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, m/z): 497 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

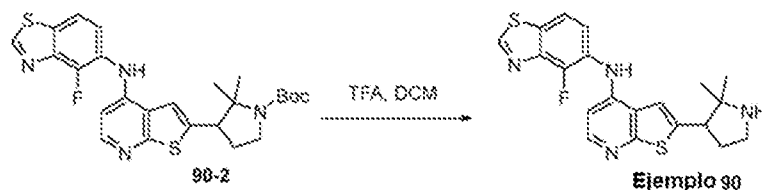
[0829]



[0830] A una solución de 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (**90-1**, 260 mg, 0,520 mmol, 1,00 equiv) en etanol (10,0 mL) se añadió $Pd(OH)_2$ al 10 %/C (260 mg, 1,00 p/p) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se desgasificó y se rellenó con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 7 días a 60 °C en una atmósfera de H_2 (2,0 atm.). CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-il)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**90-2**, 200 mg, crudo) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, m/z): 499 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

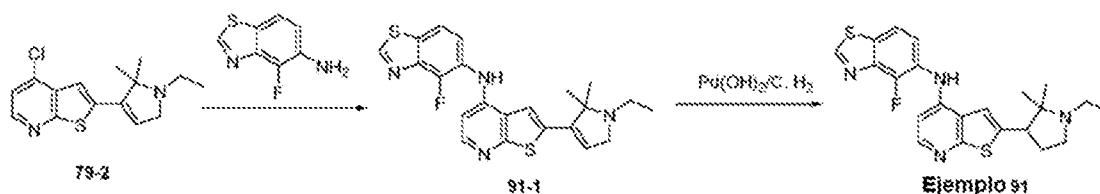
[0831]



[0832] A una solución agitada de 3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**90-2**, 85 mg, 0,170 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (4,0 mL) se añadió TFA (2,0 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 10 μ m, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min.; Gradiente: 5 % B a 25 % B en 7 min. La purificación dio como resultado N-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 90**, 21,8 mg, 32 %) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,32 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 6,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 3,21 - 3,09 (m, 2H), 2,53 - 2,30 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 0,99 (s, 3H). CLEM (ESI, m/z): 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 91: Síntesis de N-(2-(1-etil-2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

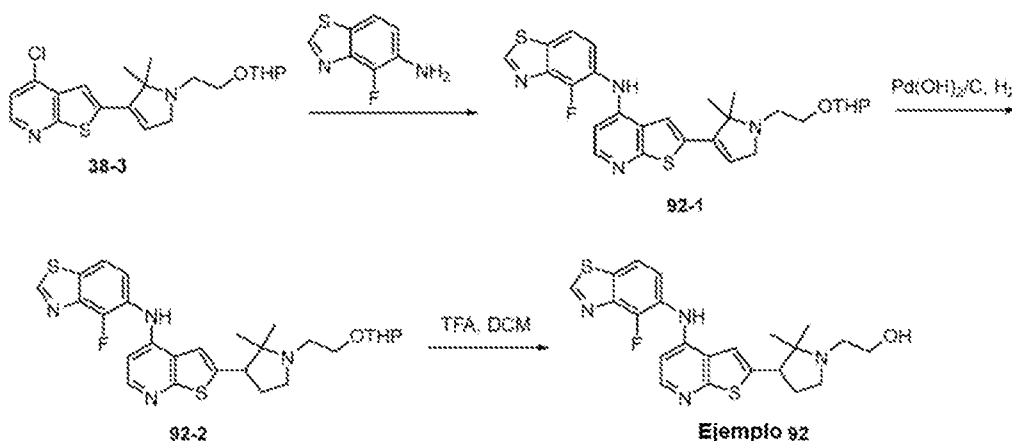
[0833]



[0834] El **Ejemplo 91** se preparó a partir de 4-cloro-2-(1-etil-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**79-2**), de una manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 79** para proporcionar N-(2-(1-etil-2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,40 (s, 1H), 8,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 6,82 - 6,76 (m, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,81 - 3,75 (m, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 2H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,74 - 2,59 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,22 (s, 3H). CLEM (ESI, m/z): 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 92: Síntesis de 2-(3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etan-1-ol

[0835]

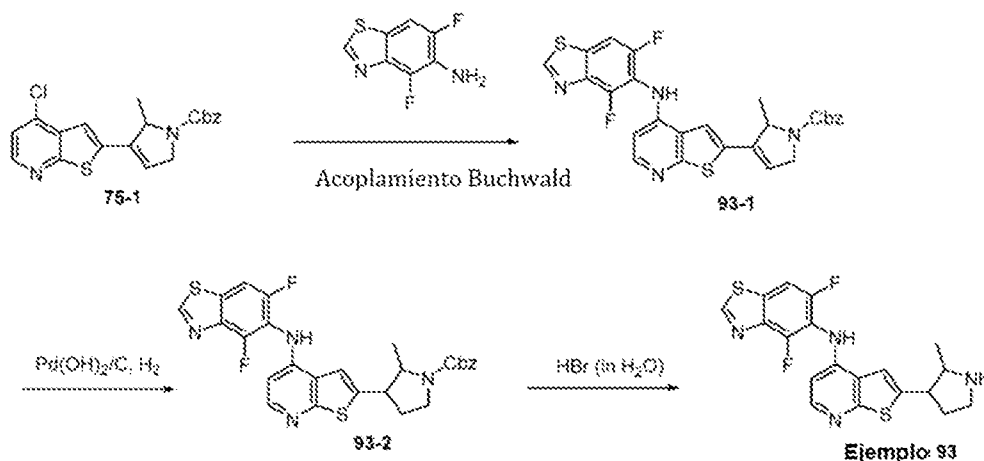


[0836] El **Ejemplo 92** se preparó a partir de 4-cloro-2-(2,2-dimetil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**38-3**) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 80** para

proporcionar 2-(3-(4-((4-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etan-1-ol (**Ejemplo 92**) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,40 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,7, 6,7$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 6,6, 2,2$ Hz, 1H), 4,04 - 3,83 (m, 4H), 3,70 - 3,55 (m, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 2,74 - 2,57 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). CLEM (ESI, m/z): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

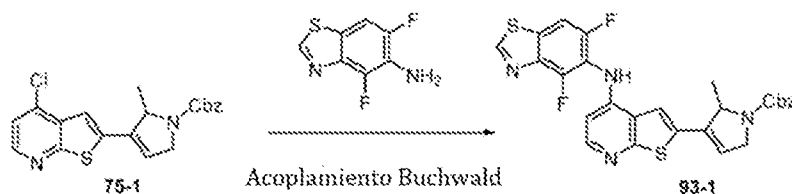
Ejemplo 93: Síntesis de 4,6-difluoro-N-(2-(2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0837]



Síntesis de 3-(4-((4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo

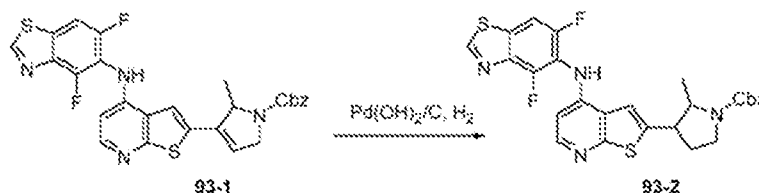
[0838]



[0839] Una solución de 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (**75-1**, 300 mg, 0,781 mmol, 1,00 equiv), 4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-5-amina (145 mg, 0,781 mmol, 1,00 equiv), G_3 -BrettPhos Pd (80 mg, 0,078 mmol, 0,10 equiv) y K_2CO_3 (247 mg, 2,343 mmol, 3,00 equiv.) en $t\text{-BuOH}$ (10,0 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 50 ml. El matraz se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 2 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se diluyó con agua (10,0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20,0 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato de sodio, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el producto deseado 3-(4-((4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (**93-1**, 190 mg, 46 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, m/z): 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 3-(4-((4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo

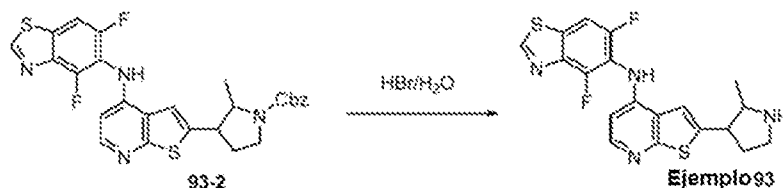
[0840]



[0841] Una solución de 3-(4-((4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (**93-1**, 190 mg, 0,360 mmol, 1,00 equiv.) y Pd(OH)₂/C (190 mg, 1,00 p/p) en etanol (20,0 mL) se evacuó y se lavó tres veces con hidrógeno. La mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h bajo una atmósfera de hidrógeno (globo). CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado **93-2**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (ESI, *m/z*): 537 [M+H]⁺.

Síntesis de 4,6-difluoro-N-(2-(2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0842]



[0843] Una solución de 3-(4-((4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (**93-2** bruto, 90 mg, 0,170 mmol, 1,00 equiv.) en HBr (3,0 ml en H₂O) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XB ridge Prep OBD C18 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min.; gradiente: 10 % B a 52 % B en 7 min; 254/210 nm; Ta: 6,22 min.) para dar el producto deseado 4,6-difluoro-N-(2-(2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 93**, 30,0 mg, 45 %) como un sólido incoloro. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 5,7, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,26-2,87 (m, 2H), 2,54-2,37 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 403 [M+H]⁺.

Separación quiral:

[0844] Columna: CHIRALPAK IG, 2,0 x 25 cm (5 µm); Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH₃⁺ MeOH), Fase móvil B: EtOH; Caudal: 20 mL/min.; mantener al 30 % B durante 18 min.

[0845] **Ejemplo 93a:** Sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,60-3,51 (m, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 403 [M+H]⁺. Condiciones analíticas quirales: Columna: Reg-AD 0,46 x 10 cm, 5 µm; Fase Móvil: Hex (0,1 % DEA):EtOH=80:20; Caudal: 1,00 mL/min.; 254/210 nm; Ta: 6,367 min.

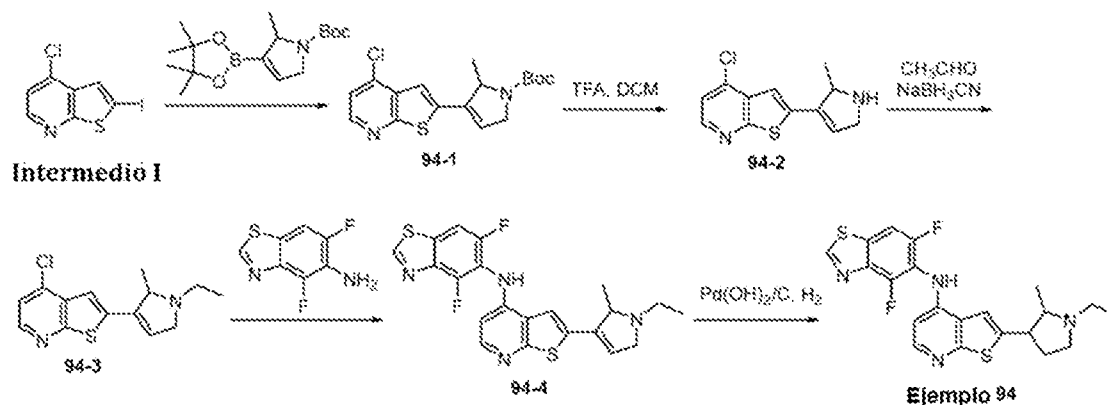
[0846] **Ejemplo 93b:** Sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,39 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,76-3,60 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, metanol-d₄) δ -122,08, -127,00. CLEM (ESI, *m/z*): 403 [M+H]⁺. Condiciones analíticas quirales: Columna: Reg-AD 0,46 x 10 cm, 5 µm; Fase Móvil: Hex (0,1 % DEA):EtOH=80:20; Caudal: 1,00 mL/min.; 254/210 nm; Ta: 6,848 min.

[0847] **Ejemplo 93c:** Sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,39 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 8,03-7,96 (m, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,61-3,49 (m, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,70-2,53 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 403 [M+H]⁺. Condiciones analíticas quirales: Columna: Reg-AD 0,46 x 10 cm, 5 µm; Fase Móvil: Hex (0,1 % DEA):EtOH=80:20; Caudal: 1,00 mL/min.; 254/210 nm; Ta: 7,676 min.

[0848] **Ejemplo 93d:** Sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,39 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 6,80-6,73 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,67-2,53 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 403 [M+H]⁺. Condiciones analíticas quirales: Columna: Reg-AD 0,46 x 10 cm, 5 µm; Fase Móvil: Hex (0,1 % DEA):EtOH=80:20; Caudal: 1,00 mL/min.; 254/210 nm; Ta: 9,287 min.

Ejemplo 94: Síntesis de N-(2-(1-etil-2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0849]

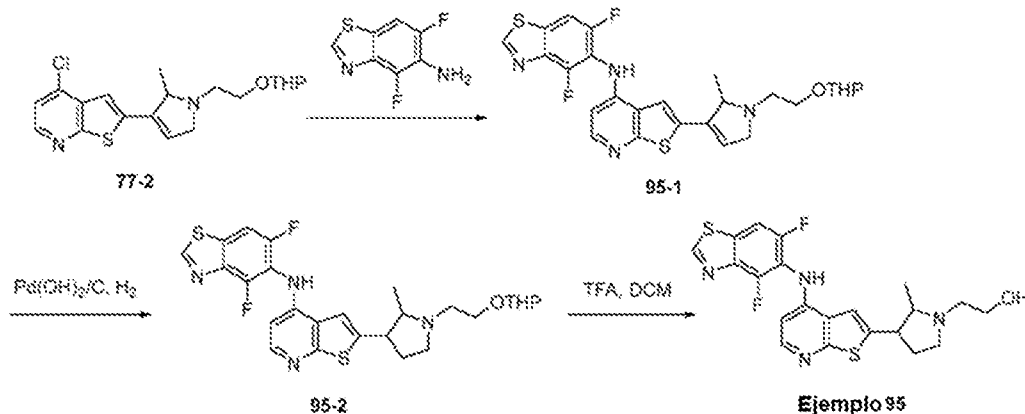


[0850] 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (**94-1**) se preparó de una manera análogo al procedimiento descrito en el **Ejemplo 78** para 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (**78-1**)

[0851] El **Ejemplo 94** se preparó a partir de 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (**94-1**), de una manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 79** para proporcionar N-(2-(1-etil-2-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina como un sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,37 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 6,7, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,66 (dq, J = 6,5, 1,9 Hz, 1H), 4,20 - 4,01 (m, 1H), 4,02 - 3,81 (m, 1H), 3,75 - 3,45 (m, 3H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,62 - 2,36 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,26 - 1,15 (m, J = 38,7 Hz, 1H). CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9 5: Síntesis de 2-(3-(4-((4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpirrolidina-1-il)etano-1-ol

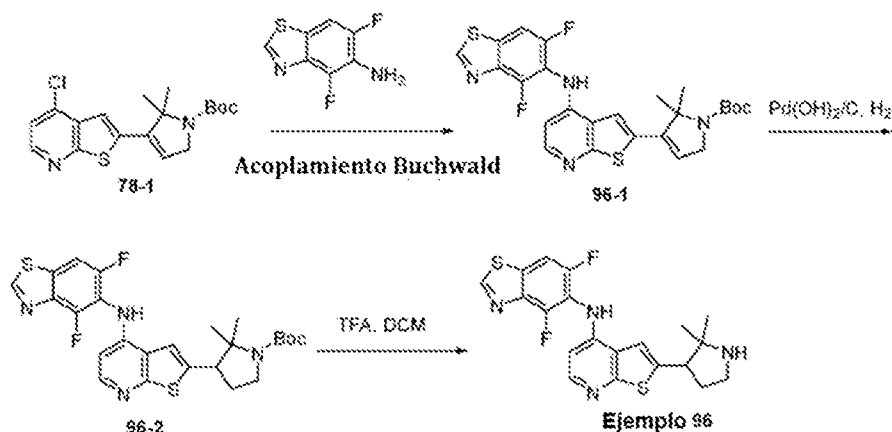
[0852]



[0853] El **Ejemplo 95** se preparó a partir de 4-cloro-2-(2-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**77-2**) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 77** para producir el producto deseado 2-(3-(4-((4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpirrolidina-1-il)etano-1-ol como un sólido incoloro. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,38 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,37 - 4,19 (m, 1H), 3,95 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 3,81 - 3,58 (m, 2H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 2,87 - 2,33 (m, 2H), 1,59 (s, 1H), 1,31 (s, 2H). CLEM (ESI, m/z): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

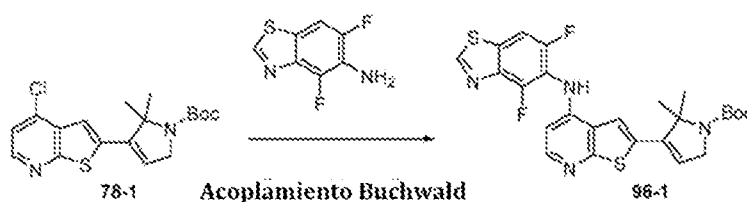
Ejemplo 96: Síntesis de N-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0854]



Síntesis de 3-(4-((4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

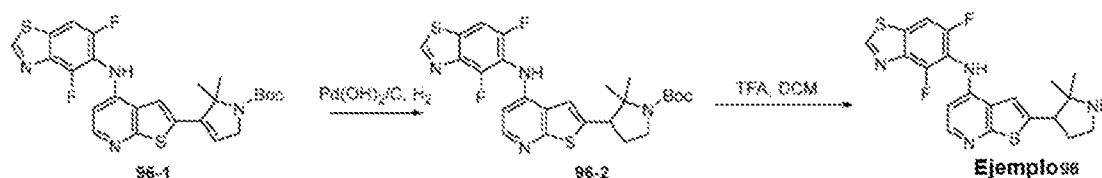
[0855]



[0856] A una solución agitada de 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (**78-1**, 150 mg, 0,411 mmol, 1,00 equiv.) en *t*-BuOH (15,0 mL) se añadió 4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-5-amina (76 mg, 0,411 mmol, 1,00 equiv.), Brettphos-G. 3 Pd (37 mg, 0,0411 mmol, 0,10 equiv.) y K₂CO₃ (170 mg, 1,233 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 8 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar terc-butilo 3-(4-((4,6-difluoro-benzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (**96-1**, 140 mg, 66 %). CLEM (ESI, *m/z*): 515 [M+H]⁺.

Síntesis de *N*-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0857]



[0858] El Ejemplo 96 se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 90 para proporcionar *N*-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (73,1 mg, 52 %) en forma de sal de TFA como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 3,58 - 3,46 (m, 1H), 2,79 - 2,55 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). CLEM (ESI, *m/z*): 417 [M+H]⁺.

Separación quiral:

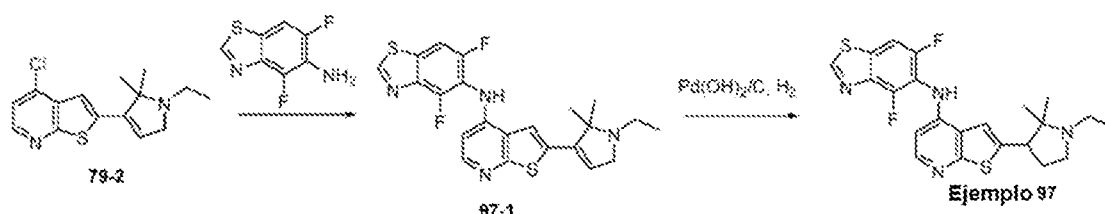
[0859] Columna: Chiralpak ID-2, 2 x 25 cm, 5 μm; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH₃: MeOH), Fase móvil B: IPA; Caudal: 18 mL/min.; mantener al 50 % B durante 21 min; 220/254 nm; TA¹: 10,822; TA²: 14,989; Volumen de inyección: 0,6 mL; Número de ejecuciones: 10) para obtener los productos deseados

[0860] Ejemplo 96a: Sólido blanco. CLEM (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,39 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 9,0$ Hz, 1,7 Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 1H), 2,80 - 2,63 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,33 (s, 3H). Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK ID-3 4,6 x 50 mm, 3 μ m; Fase Móvil: Hex (0,1 % DEA):IPA = 50:50; Caudal: 1 mL/min.; 254 nm; TA¹: 1.491 minutos

[0861] Ejemplo 96b: Sólido blanco. CLEM (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,39 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 9,0$ Hz, 1,7 Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 1H), 2,80 - 2,63 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,33 (s, 3H). Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK ID-3 4,6 x 50 mm, 3 μ m; Fase Móvil: Hex (0,1 % DEA):IPA = 50:50; Caudal: 1 mL/min.; 254 nm; TR: 2.087 min.

Ejemplo 97: Síntesis de N-(2-(1-etil-2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina

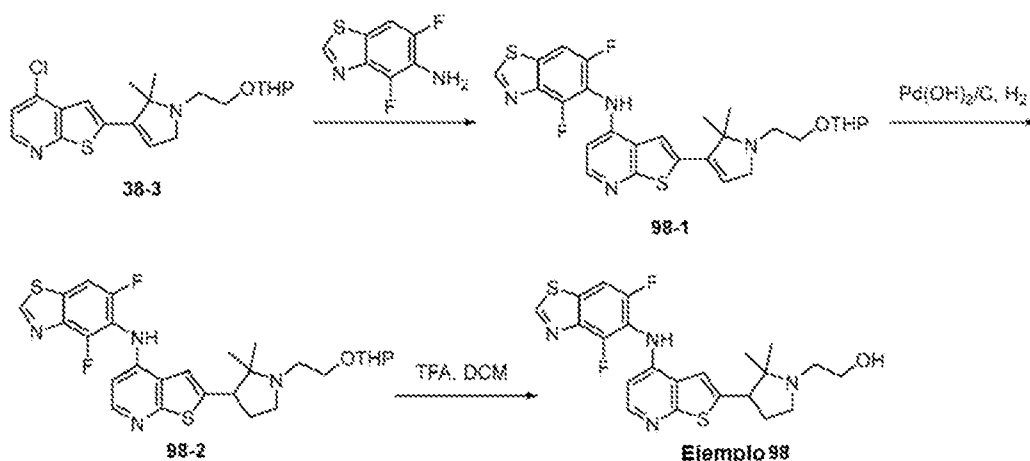
[0862]



[0863] El Ejemplo 97 se preparó a partir de 4-cloro-2-(1-etil-2,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**79-2**), de una manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 79** para proporcionar N-(2-(1-etil-2,2-dimetilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,36 (s, 1H), 8,35 - 8,28 (m, 1H), 8,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 1H), 6,74 - 6,63 (m, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 2,75 - 2,60 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,23 (s, 3H). CLEM (ESI, m/z): 445 $[M+H]^+$.

Ejemplo 98: Síntesis de 2-(3-(4-((4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etan-1-ol

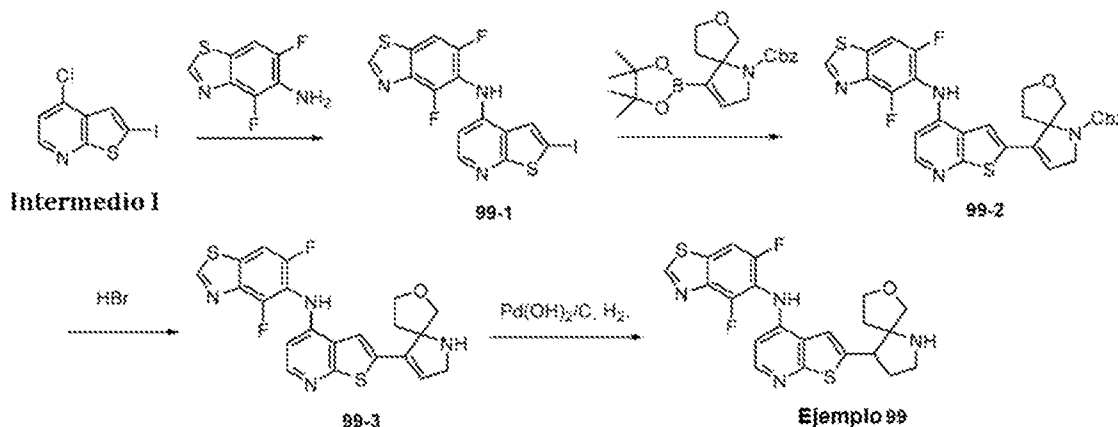
[0864]



[0865] El Ejemplo 98 se preparó a partir de 4-cloro-2-(2,2-dimetil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridina (**38-3**) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 80** dando como resultado 2-(3-(4-((4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etan-1-ol en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,35 (s, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 1H), 8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,04 - 3,84 (m, 4H), 3,63 - 3,49 (m, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,74 - 2,61 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,25 (s, 3H). CLEM (ESI, m/z): 461 $[M+H]^+$.

Ejemplo 99: Síntesis de N-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0866]



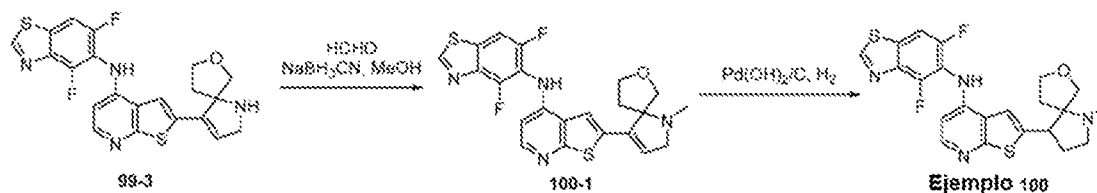
[0867] 4,6-difluoro-N-(2-yodotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**99-1**) de manera análoga a N-(2-yodotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina descrita en el **Ejemplo 1**.

[0868] N-(2-(7-Oxa-1-azaespiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**99-3**) se preparó a partir de 4,6-difluoro-N-(2-yodotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**99-1**) de manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 40**.

[0869] El **Ejemplo 99** se preparó a partir de N-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**99-3**) de manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 81** dando como resultado N-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1H), 8,31 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,66 (dt, J = 6,6, 1,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,13-3,96 (m, 3H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,75-3,54 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 1H). CLEM (ESI, m/z): 445 [M+H]⁺.

Ejemplo 100: Síntesis de 4,6-difluoro-N-(2-(1-metil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

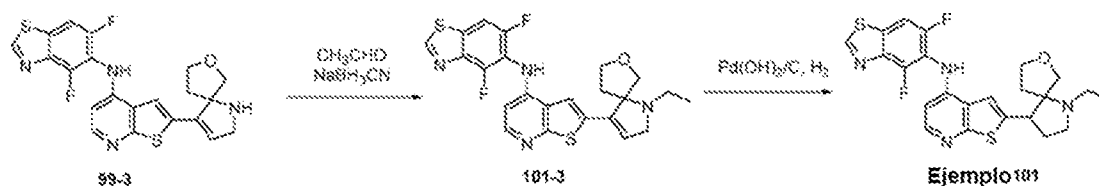
[0870]



[0871] El **Ejemplo 100** se preparó a partir de N-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (**99-3**) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 82** para proporcionar 4,6-difluoro-N-(2-(1-metil-7-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (31,5 mg, 38 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1H), 8,36 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,72 (dt, J = 6,8, 1,7 Hz, 1H), 4,52-4,05 (m, 3H), 3,97-3,50 (m, 3H), 3,03 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 2,80-2,47 (m, 3H), 2,45-2,17 (m, 1H). CLEM (ESI, m/z): 459 [M+H]⁺.

Ejemplo 101: Síntesis de N-(2-(1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina

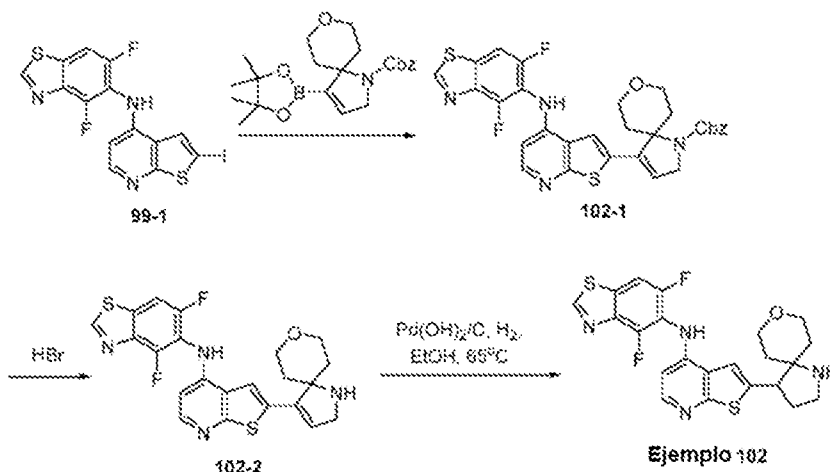
[0872]



[0873] El Ejemplo 101 se preparó a partir de N-(2-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (99-3) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el Ejemplo 83 para producir N-(2-(1-etil-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1H), 8,29 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,62 (dt, J = 6,4, 1,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 1H), 4,23 - 3,84 (m, 4H), 3,78 - 3,41 (m, 4H), 2,82 - 2,19 (m, 4H), 1,47 - 1,42 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 473[M+H]⁺.

Ejemplo 102: Síntesis de N-(2-(8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0874]

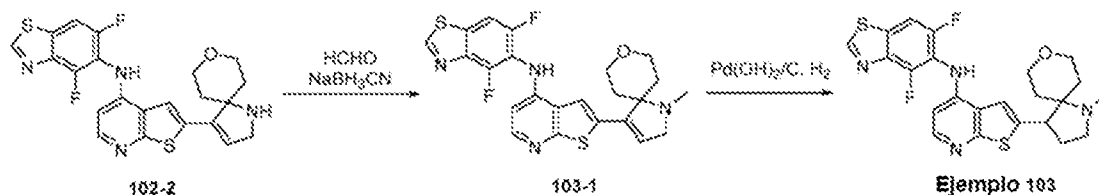


[0875] N-(2-(8-Oxa-1-azaespiro[4.5]decan-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (102-2) se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 46.

[0876] El Ejemplo 102 se preparó a partir de N-(2-(8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (102-2) de manera análoga a los procedimientos descritos para el Ejemplo 84 para producir N-(2-(8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,34 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,41 - 6,35 (m, 1H), 3,93 - 3,68 (m, 4H), 3,31 - 3,08 (m, 3H), 2,58 - 2,42 (m, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 2H). CLEM (ESI, m/z): 459 [M+H]⁺.

Ejemplo 103: Síntesis de 4,6-difluoro-N-(2-(1-metil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0877]

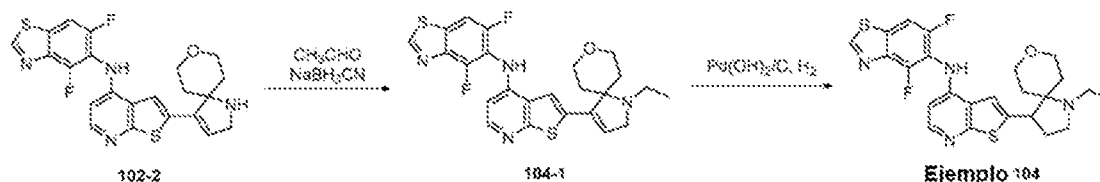


[0878] El Ejemplo 103 se preparó a partir de N-(2-(8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (102-2) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el Ejemplo 85 para proporcionar 4,6-difluoro-N-(2-(1-metil-8-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

(21,1 mg, 16 %) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,33 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,36 - 6,30 (m, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 2H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,59 - 2,45 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,55 - 1,30 (m, 2H). CLEM (ESI, m/z): 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 104: Síntesis de N-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0879]

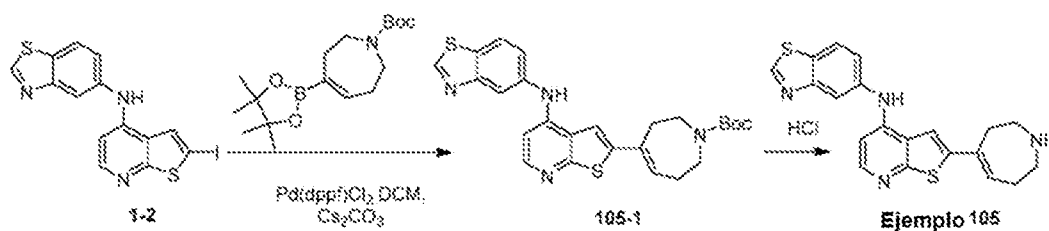


10

[0880] El Ejemplo 104 se preparó a partir de N-(2-(8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-3-en-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina (102-2) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el Ejemplo 86 para producir N-(2-(1-etil-8-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-4,6-difluorobenzo[d]tiazol-5-amina en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,28 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,28 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 2H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 3,62 - 3,51 (m, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,33 (m, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,85 - 1,69 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

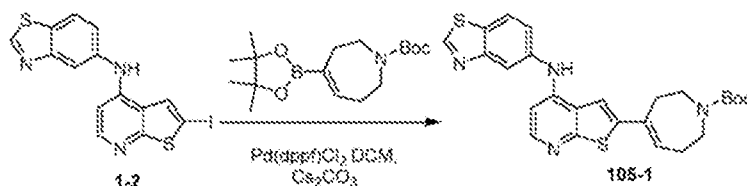
Ejemplo 105: Síntesis de N-(2-(2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0881]



Síntesis de 4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo

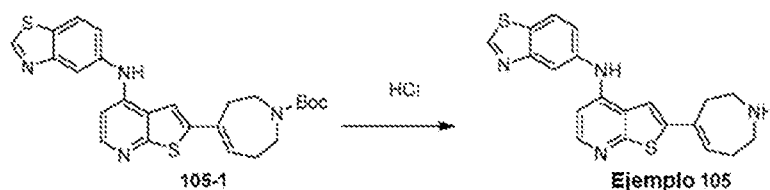
[0882]



[0883] A una solución de N-(2-yodotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (1-2, 844 mg, 2,100 mmol, 1,10 equiv.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,6,7-tetrahidroazepina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,860 mmol, 1,00 equiv.) y Cs_2CO_3 (1,8 g, 5,570 mmol, 3,00 equiv.) en 1,4-dioxano (5,0 mL) y agua (0,5 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ DCM (151 mg, 0,190 mmol, 0,10 equiv.) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 70 °C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se filtró, se concentró y se purificó mediante Prep-TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo (105-1, 650 mg, 73 %) como un sólido de color amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de N-(2-(2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

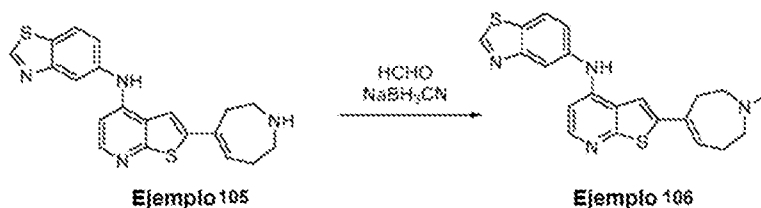
[0884]



[0885] A una solución de 4-[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il]-2,3,6,7-tetrahidroazepin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**105-1**, 80 mg, 0,170 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la CLEM mostró que la reacción se había completado. El sólido se recogió mediante filtración y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: XBridge Shield RP 18 OBD 19 x 250 mm, 10 μ m; Fase móvil A: agua (0,05 % TFA), fase móvil B: ACN; flujo velocidad: 25 mL/min.; gradiente: 45 % B a 55 % B en 8 min; 254/210 nm; Ta: 7 min.) para producir N-(2-(2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 105**, 37,9 mg, 45 %) como un sólido amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,37 (s, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 2H), 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,05 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,61 - 6,42 (m, 1H), 4,03 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 2H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 1H). CLEM (ESI, m/z): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 106: Síntesis de N-(2-(1-metil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

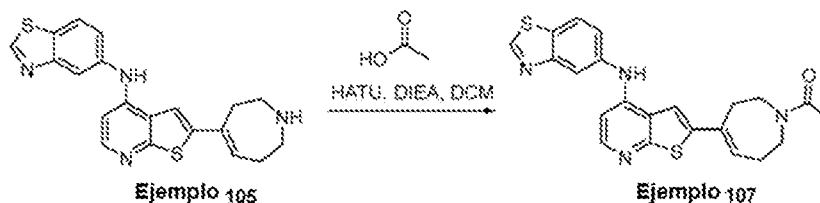
[0886]



[0887] El **Ejemplo 106** se preparó a partir de N-(2-(2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 105**) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 2** para producir N-(2-(1-metil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina como un sólido amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,28 (s, 1H), 8,10 - 8,06 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,33 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,35 - 3,31 (m, 2H), 2,89 - 2,84 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,88 (m, 2H). CLEM (ESI, m/z): 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 107: Síntesis de 1-(4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-1-il)etano-1-ona

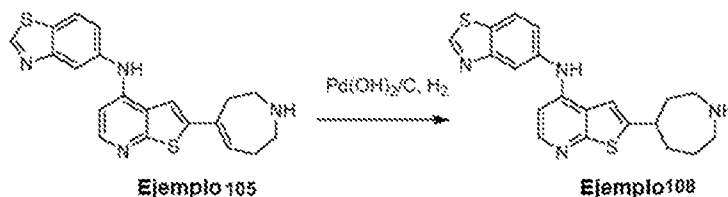
[0888]



[0889] El **Ejemplo 107** se preparó a partir de N-(2-(2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 105**) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 9** para producir 1-(4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-1-il)etan-1-ona (43,4 mg, 22 %) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,38 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (dt, J = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 7,0, 2,4 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,88 - 3,73 (m, 2H), 3,00 - 2,62 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,17 - 2,06 (m, 2H). CLEM (ESI, m/z): 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 108: Síntesis de N-(2-(azepan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0890]



[0891] Una mezcla de *N*-(2-(2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl)thieno[2,3-b]piridin-4-yl)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 105**, 500 mg, 1,320 mmol, 1,00 equiv.) y $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (500 mg, 3,570 mmol, 1,00 p/p) en etanol (5 mL) se agitó a 25 °C durante 2 h en Atmósfera H_2 (1-3 atm). CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para dar el producto deseado *N*-(2-(azepan-4-yl)thieno[2,3-b]piridin-4-yl)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 108**, 200 mg, 40 %) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,41 (s, 1H), 8,35 - 8,22 (m, 2H), 8,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,58 - 3,37 (m, 5H), 2,60 - 2,36 (m, 2H), 2,33 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 1,92 (m, 2H). CLEM (ESI, m/z): 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 109: Síntesis de *N*-(2-(1-metilazepan-4-yl)thieno[2,3-b]piridin-4-yl)benzo[d]tiazol-5-amina

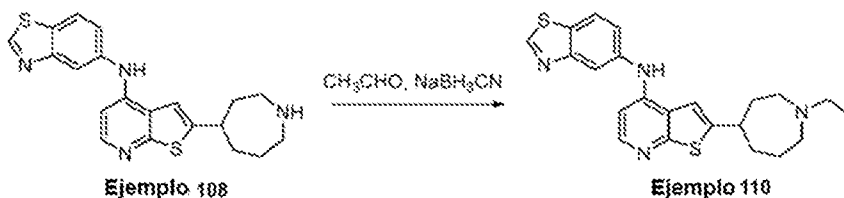
[0892]



[0893] El **Ejemplo 109** se preparó a partir de *N*-(2-(azepan-4-yl)thieno[2,3-b]piridin-4-yl)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 108**) de una manera análoga a la procedimientos descritos para el **Ejemplo 2** para proporcionar el producto deseado *N*-(2-(1-metilazepan-4-yl)thieno[2,3-b]piridin-4-yl)benzo[d]tiazol-5-amina (7,9 mg, 15 %) como un aceite amarillo. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,41 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 13,0, 7,8$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,74 - 3,59 (m, 2H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 3,40 - 3,25 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,57 - 2,35 (m, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 2H), 2,11 - 1,93 (m, 2H). CLEM (ESI, m/z): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 110: Síntesis de *N*-(2-(1-etilazepan-4-yl)thieno[2,3-b]piridin-4-yl)benzo[d]tiazol-5-amina

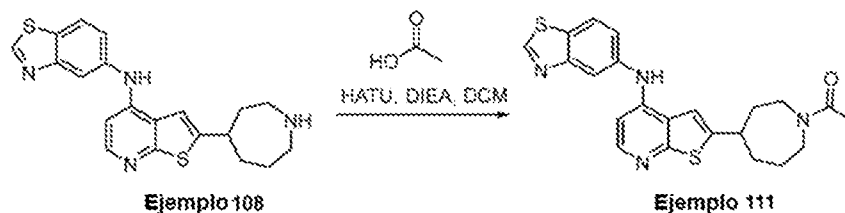
[0894]



[0895] El **Ejemplo 110** se preparó a partir de *N*-(2-(azepan-4-yl)thieno[2,3-b]piridin-4-yl)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 108**) de una manera análoga a la procedimientos descritos para el **Ejemplo 5** para proporcionar el producto deseado *N*-(2-(1-etilazepan-4-yl)thieno[2,3-b]piridin-4-yl)benzo[d]tiazol-5-amina (30,7 mg, 28 %) como un aceite amarillo. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,41 (s, 1H), 8,36 - 8,22 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 7,0, 2,2$ Hz, 1H), 3,95 - 3,38 (m, 7H), 2,72 - 1,72 (m, 6H), 1,58 - 1,30 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 111: Síntesis de 1-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)thieno[2,3-b]piridin-2-yl)azepan-1-il)etan-1-ona

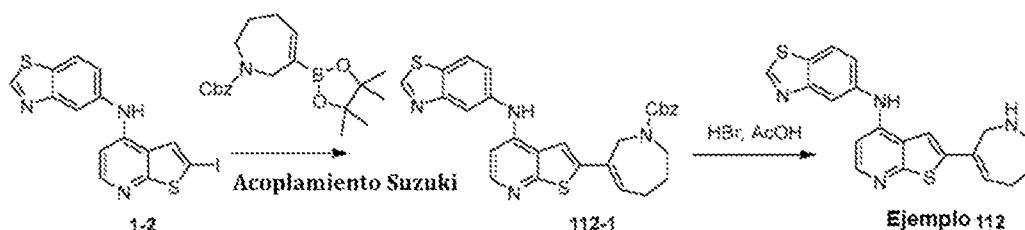
[0896]



[0897] El **Ejemplo 111** se preparó a partir de *N*-(2-(azepan-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 108**) de una manera análoga a la procedimientos descritos para el **Ejemplo 9** para proporcionar el producto deseado 1-(4-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)azepan-1-il)etano-1-ona como un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,41 (s, 1H), 8,30-8,22 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 4,00-3,82 (m, 1H), 3,73-3,50 (m, 3H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,98-1,83 (m, 4H). CLEM (ESI, *m/z*): 423 [M+H]⁺.

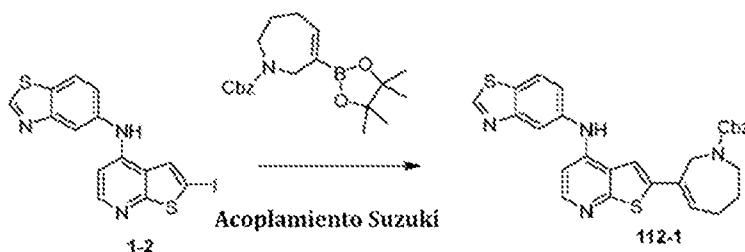
Ejemplo 112: Síntesis de *N*-(2-(2,5,6,7-tetrahidro-1H-azepin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0898]



Síntesis de 6-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato de bencilo

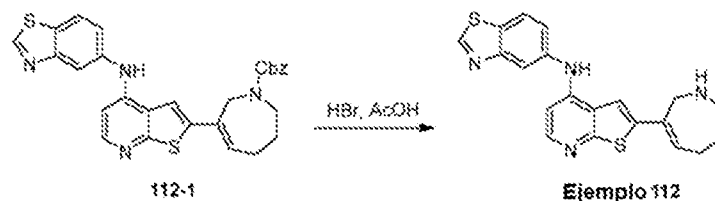
[0899]



[0900] Una mezcla de *N*-(2-yodotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**1-2**, 500 mg, 0,730 mmol, 1,00 equiv.), bencilo 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,7-tetrahidroazepina-1-carboxilato (262 mg, 0,730 mmol, 1,00 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (26,8 mg, 0,040 mmol, 0,10 equiv.), Cs₂CO₃ (716 mg, 2,20 mmol, 3,00 equiv.) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se agitaron a 100 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar el producto deseado bencilo 6-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato (**112-1**, 320 mg, 50 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI, *m/z*): 513 [M+H]⁺.

Síntesis de *N*-(2-(2,5,6,7-tetrahidro-1H-azepin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

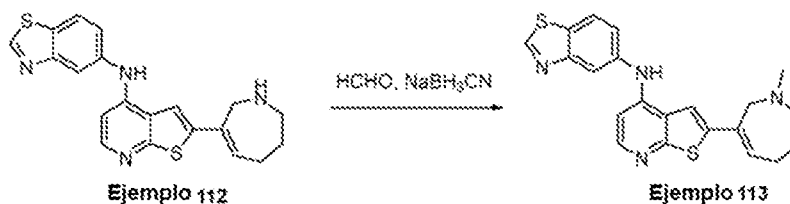
[0901]



[0902] Una mezcla de 6-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)teno[2,3-b]piridin-2-il)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo (**112-1**, 80 mg, 0,160 mmol 1,00 equiv.) y HBr (30 % en ácido acético, 4 mL) se agitaron a 25 °C durante 0,5 horas. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado N-(2-(2,5,6,7-tetrahidro-1H-azepin-3-il)teno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-ilamino (**Ejemplo 112**, 24,9 mg, 41 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,31 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,20 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,56 (dd, J = 11,0, 6,3 Hz, 2H), 1,85 (dt, J = 10,1, 4,9 Hz, 2H). CLEM (ESI, m/z): 379 [M+H]⁺.

Ejemplo 113: Síntesis de N-(2-(1-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1H-azepin-3-il)teno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-ilamino

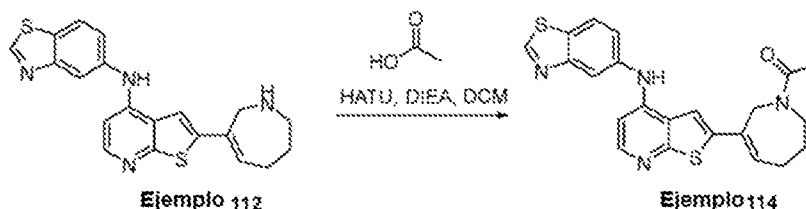
[0903]



[0904] El **Ejemplo 113** se preparó a partir de N-(2-(2,5,6,7-tetrahidro-1H-azepin-3-il)teno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-ilamino (**Ejemplo 112**) de manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 2** para producir el producto deseado N-(2-(1-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1H-azepin-3-il)teno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-ilamino en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,32 - 8,21 (m, 2H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,56 - 4,48 (s, 1H), 3,68 - 3,63 (s, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,72 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 2,20 - 1,90 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, metanol-d₄) δ -77,06. CLEM (ESI, m/z): 393 [M+H]⁺.

Ejemplo 114: Síntesis de 1-(6-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)teno[2,3-b]piridin-2-il)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-il)etan-1-ona

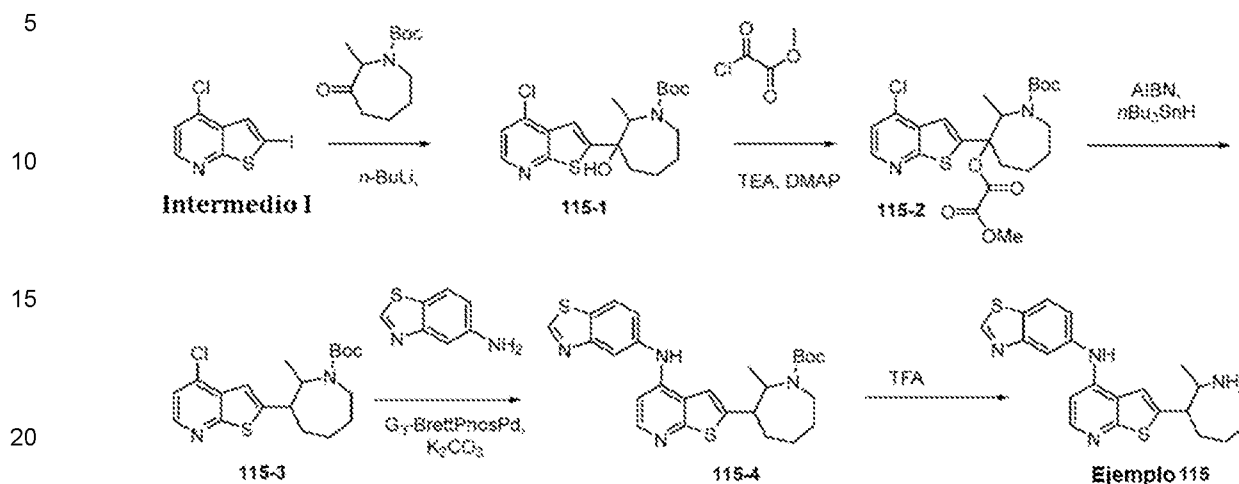
[0905]



[0906] El **Ejemplo 114** se preparó a partir de N-(2-(2,5,6,7-tetrahidro-1H-azepin-3-il)teno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-ilamino (**Ejemplo 112**) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 9** para producir el producto 1-(6-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)teno[2,3-b]piridin-2-il)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-il)etan-1-ona (20,6 mg, 25 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,30 (s, 1H), 8,25-8,11 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 1H), 6,95 - 6,92 (m, 1H), 6,56 - 6,28 (m, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 2,52 - 2,37 (m, 2H), 2,10 - 2,20 (m, 3H), 2,01 - 1,87 (m, 2H). CLEM (ESI, m/z): 421 [M+H]⁺.

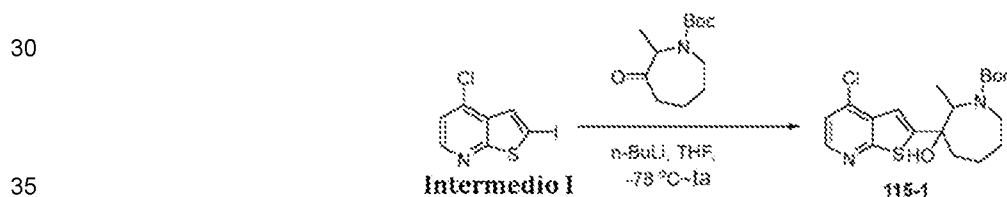
Ejemplo 115: Síntesis de N-(2-(2-metilazepan-3-il)teno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-ilamino

[0907]



Síntesis de 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-3-hidroxi-2-metilazepano-1-carboxilato de terc-butilo

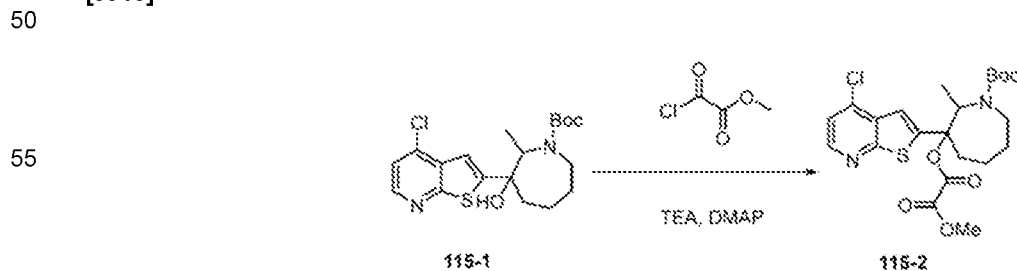
[0908]



[0909] A una solución de 4-cloro-2-yodo-tieno[2,3-b]piridina (**intermedio I**, 2,0 g, 6,770 mmol, 1,00 equiv.) en THF (120,0 mL) se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano), 7,6 ml, 6,770 mmol, 1,00 equiv.) gota a gota a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de 2-metil-3-oxoazepan-1-carboxilato de *terc-butilo* (5,2 g, 935,600 mmol, 2,00 equiv.) en THF (20,0 mL) y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se inactivó con NH₄Cl (ac. saturada, 300,0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200,0 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15) para dar *terc-butilo* 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-3-hidroxi-2-metilazepano-1-carboxilato (115-1, 2,7 g, 97 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 397 [M+H]⁺.

Síntesis de oxalato de metilo de 1-(*terc-butoxicarbonil*)-3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilazepan-3-ilo

[0910]

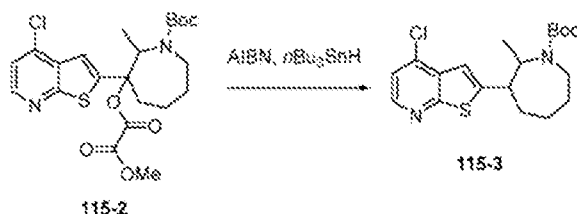


[0911] A una solución agitada de 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-3-hidroxi-2-metilazepano-1-carboxilato de *terc-butilo* (**115-1**, 5,6 g, 14,110 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (50,0 mL) se añadió 2-cloro-2-oxo-acetato de metilo (3,4 g, 28,220 mmol, 2,00 equiv.), TEA (5,9 ml, 42,320 mmol, 3,00 equiv.) y DMAP (0,1 g, 0,710 equiv.) mmol, 0,05 equiv) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (16:1)

para dar 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilazepan-3-ilo oxalato de metilo (**115-2**, 6,1 g, 51 %) como un sólido de color amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 483 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilazepano-1-carboxilato de terc-butilo

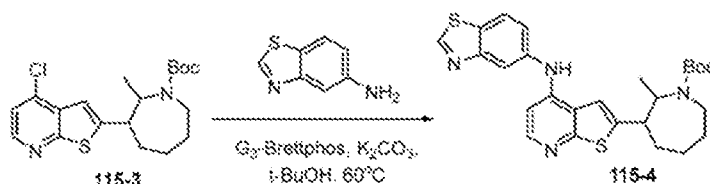
[0912]



[0913] Una solución de 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilazepan-3-ilo oxalato de metilo (**115-2**, 0,5 g, 1,040 mmol, 1,00 equiv.) e hidruro de tributilestano (0,6 g, 2,070 mmol, 2,00 equiv.) en tolueno (20,0 mL) se desgasificó burbujeando con N_2 durante 15 min. A continuación, la mezcla resultante se agitó a 90 °C y se añadió AIBN (0,2 g, 1,040 mmol, 0,25 equiv.) cada hora. Después de 2 h, la CLEM mostró que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se redisolvió en DCM (100 mL), se lavó con KF (ac., 150 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (33:1) para dar terc-butilo 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilazepano-1-carboxilato (**115-3**, 205 mg, 59 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 381 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilazepano-1-carboxilato de terc-butilo

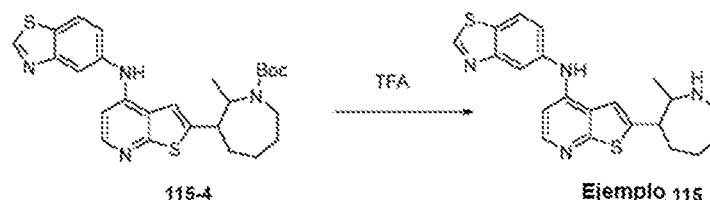
[0914]



[0915] A una solución de 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilazepano-1-carboxilato de terc-butilo (**115-3**, 0,1 g, 0,360 mmol, 1,00 equiv.), K_2CO_3 (0,3 g, 1,780 mmol, 5,00 equiv.), 1,3-benzotiazol-5-amina (0,1 g, 0,360 mmol, 1,05 equiv.) en terc-butanol (1,5 mL) se añadió G_3 -Brettphos (0,1 g, 0,360 mmol, 0,10 equiv) en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante la noche a 65°C. TLC y CLEM mostraron que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CCF-prep. con acetato de etilo para dar terc-butilo 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilazepano-1-carboxilato (**115-4**, 295 mg, 78 %) como un sólido de color amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 495 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(2-(2-metilazepan-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0916]



[0917] A una solución de 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilazepano-1-carboxilato de terc-butilo (**115-4**, A 295 mg, 0,600 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (10,0 mL) se le añadió TFA (5,0 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. CLEM mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante HPLC quiral (Columna: Chiral pak IC, 2 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH_3 ·MeOH), Fase móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min.; mantener a 30 % B durante 16 min; 220/254 nm)

[0918] Ejemplo 115a: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,14 - 8,08 (m, 2H), 8,02 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 3,01 - 2,84 (m, 2H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 2,06 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,69 (m, 3H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Chiralpak IC-3 4,6 x 50 mm, 3 μm ; Fase móvil: Hex (0,1 % DEA): EtOH = 70:30; Caudal: 1,00 mL/min.; 254/210 nm; Ta: 1,916 min.

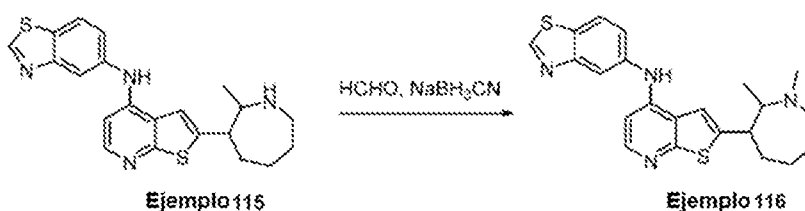
[0919] Ejemplo 115b: Sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,28 (s, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,30 - 2,80 (m, 4H), 2,20 - 1,70 (m, 6H), 1,14 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: IC-3 4,6 x 50 mm, 3 μm ; Fase Móvil: Hex (0,1 % DEA): EtOH=70:30; Caudal: 1 mL/min.; Ta: 2,089 min.

[0920] Ejemplo 115c: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,18 - 8,07 (m, 2H), 8,02 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 3,27 - 3,10 (m, 1H), 3,10 - 2,96 (m, 1H), 2,33 - 2,16 (m, 1H), 2,19 - 1,85 (m, 3H), 1,85 - 1,68 (m, 2H), 1,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Chiralpak IC-3 4,6 x 50 mm, 3 μm ; Fase móvil: Hex (0,1 % DEA): EtOH = 70:30; Caudal: 1,00 mL/min.; 254/210 nm; Ta: 2,370 min.

[0921] Ejemplo 115d: Sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 3,20 - 3,04 (m, 1H), 3,01 - 2,81 (m, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 2,09 - 1,82 (m, 3H), 1,80 - 1,62 (m, 2H), 1,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: IC-3 4,6 x 50 mm, 3 μm ; Hex de fase móvil (0,1 % DEA): EtOH = 70:30; Caudal: 1 mL/min.; Ta: 2,948 min.

Ejemplo 116: Síntesis de N-(2-(1,2-dimetilazepan-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0922]



[0923] Los Ejemplos 116a-d se prepararon a partir de enantiómeros individuales de los **Ejemplos 115a-d** siguiendo el procedimiento descrito para el **Ejemplo 2**.

[0924] Ejemplo 116a: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,15 - 8,06 (m, 2H), 8,02 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,22 - 3,00 (m, 3H), 2,87 - 2,76 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,58 (m, 2H), 1,13 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Chiralpak IA-3 4,6 x 50 mm, 3 μm ; Fase móvil: Hex (0,1 % DEA): EtOH = 80:20; Caudal: 1,00 mL/min.; 254/210 nm; Ta: 2,837 min.

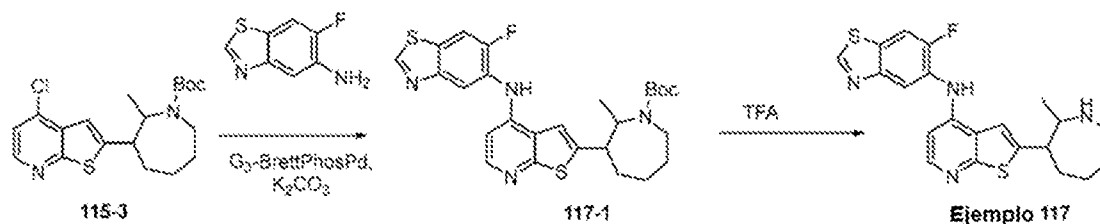
[0925] Ejemplo 116b: Sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,43 (s, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 2H), 8,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 1H), 3,71 - 3,48 (m, 2H), 3,45 - 3,34 (m, 1H), 3,05 (d, $J = 38,3$ Hz, 3H), 2,57 - 2,38 (m, 1H), 2,31 - 2,00 (m, 4H), 1,92 - 1,72 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK AD 3 x 3 100 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 2,00 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 50 % B en 4 min; 254/210 nm; Ta: 4,157 min.

[0926] Ejemplo 116c: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,32 (s, 1H), 8,20 - 8,07 (m, 2H), 8,01 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,57 - 3,41 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,28 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,51 - 1,38 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Chiralpak IA-3 4,6 x 50 mm, 3 μm ; Fase móvil: Hex (0,1 % DEA): EtOH=80:20; Caudal: 1,00 mL/min.; 254/210 nm; Ta: 3,230 min.

[0927] Ejemplo 116d: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,40 (s, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 2H), 8,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 9,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,21 - 3,82 (m, 2H), 3,78 - 3,43 (m, 3H), 3,15 (s, 1H), 2,97 (d, $J = 42,5$ Hz, 2H), 2,38 - 2,24 (m, 2H), 2,22 - 1,94 (m, 4H), 1,53 - 1,44 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK AD 3 x 3 100 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 2,00 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 50 % B en 4 min; 254/210 nm; Ta: 3,561 min.

Ejemplo 117: Síntesis de 6-fluoro-N-(2-(2-metilazepan-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0928]



[0929] El Ejemplo 117 se preparó a partir de 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilazepano-1-carboxilato de terc-butilo (115-3) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el Ejemplo 115.

[0930] Los isómeros se separaron mediante HPLC prep. quiral utilizando las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH_3 : MeOH), Fase móvil B: EtOH; Caudal: 20 mL/min.; mantener al 30 % B durante 11,5 min.

[0931] Ejemplo 117a: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,28 (s, 1H), 8,15 - 8,00 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 5,7, 2,1$ Hz, 1H), 3,42 (ddd, $J = 34,6, 9,2, 4,6$ Hz, 1H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 3,18 (dtd, $J = 18,8, 9,8, 9,1, 3,9$ Hz, 2H), 2,22 - 1,75 (m, 6H), 1,31 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: CHIRALPAK IA-3, 0,46 x 50 cm, 3 μ m; Fase Móvil: Hex (0,1 % DEA):EtOH=80:20; Caudal: 1 mL/min.; 254 nm; Ta: 2,701 minutos

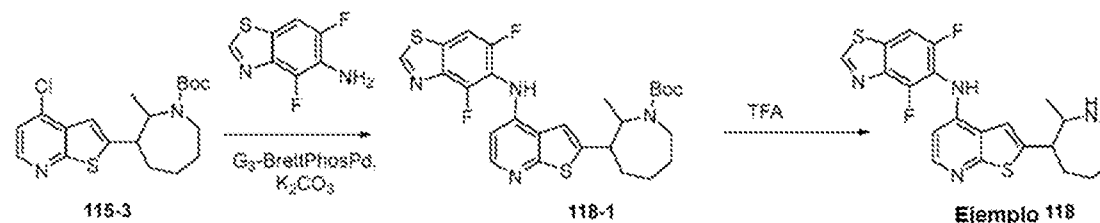
[0932] Ejemplo 117b: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,14 - 8,04 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,99 - 4,90 (m, 1H), 3,80 - 3,75 (m, 1H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 2,40 - 1,85 (m, 6H), 1,33 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, metanol- d_4) δ -76,974, -124,840. CLEM (ESI, m/z): 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: CHIRALPAK IA-3, 0,46 x 5 cm, 3 μ m; Fase Móvil: Hex (0,1 % DEA): EtOH=80:20; Caudal: 1 mL/min.; 254 nm; Ta: 4,696 minutos

[0933] Ejemplo 117c: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,27 (s, 1H), 8,15 - 7,99 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 5,7, 2,1$ Hz, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 2,08 - 1,82 (m, 3H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,03 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H). CLEM (ESI, m/z): 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: DAICEL DCPak SFC-B 4.6 x 150 mm, 5 μ m; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,2 % NH_4OH); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 50 % B en 4 min., y luego mantener al 50 % B durante 2 min; 254/210 nm; Ta: 3,283 min.

[0934] Ejemplo 117d: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,28 (s, 1H), 8,15 - 8,01 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 6,63 (dd, $J = 5,7, 2,1$ Hz, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 1H), 3,03 - 2,89 (m, 2H), 2,25 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 2H), 1,89 - 1,71 (m, 3H), 1,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: DAICEL DCPak SFC-B 4.6 x 150 mm, 5 μ m; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,2 % NH_4OH); Caudal: 4,00 mL/min.; elución isocrática al 50 % B; 254/210 nm; Ta: 3,616 min.

Ejemplo 118: Síntesis de 4,6-difluoro-N-(2-(2-metilazepan-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0935]



[0936] El Ejemplo 118 se preparó a partir de 3-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilazepano-1-carboxilato de terc-butilo (115-3) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el Ejemplo 115.

[0937] Los isómeros se separaron mediante HPLC quiral: Columna: (R,R)-WHELK-O1-Kromasil(02), 5 x 25 cm (5 μ m); Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH: ACN=2:8 (0,1 % NH_3 : H_2O); Caudal: 40 mL/min; mantener al 50 % B.

[0938] Ejemplo 118a: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,31 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 9,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 1H), 3,47 - 3,35 (m, 2H), 3,19 - 3,08 (m, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,10 - 1,85 (m, 3H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,04 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: DAICEL DCPak SFC-B 4,6 x 150 mm, 5 μm ; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil: MeOH (0,2 % NH_4OH); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 50 % B en 4 min; 254/210 nm; Ta: 3,507 min.

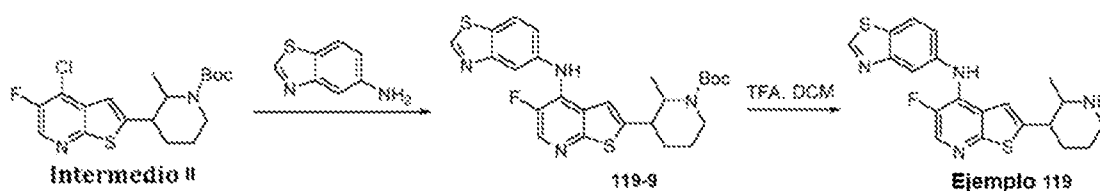
[0939] Ejemplo 118b: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,31 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,37 - 6,30 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 2,99 - 2,83 (m, 2H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 2,06 - 1,89 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 3H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: DAICEL DCPak SFC-B, 4,6 x 150 mm, 5 μm ; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,2 % NH_4OH); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 50 % B en 4 min., y luego mantener al 50 % B durante 2 min; 254/210 nm; Ta: 3,841 min.

[0940] Ejemplo 118c: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,31 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,34 (dt, $J = 5,7, 1,9$ Hz, 1H), 3,26 - 3,08 (m, 2H), 3,00 - 2,85 (m, 2H), 2,16 - 1,94 (m, 3H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,20 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: CHIRALPAK IA-3, 0,46 x 5 cm, 3 μm ; Fase Móvil: Hex (0,1 % DEA):EtOH=80:20; Caudal: 1 mL/min.; 254 nm; Ta: 2,529 min.

[0941] Ejemplo 118d: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,32 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,10 - 1,85 (m, 3H), 1,80 - 1,65 (m, 2H), 1,09 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, metanol- d_4) δ -76,940, -121,312, -127,896. CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: CHIRALPAK IA-3, 0,46 x 5 cm, 3 μm ; Fase Móvil: Hex (0,1 % DEA):EtOH=80:20; Caudal: 1 mL/min.; 254 nm; Ta: 2,838 min.

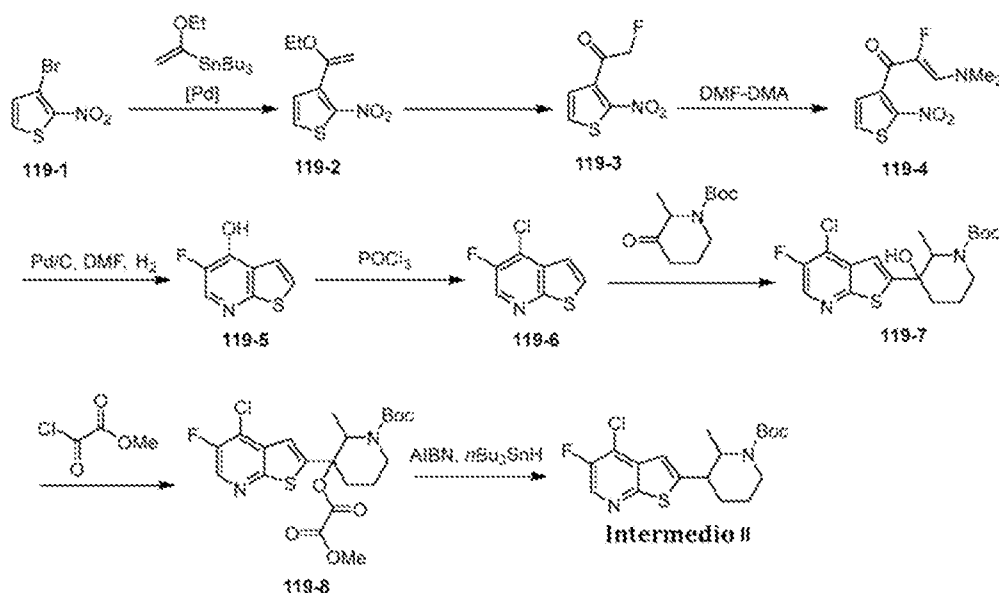
Ejemplo 119: Síntesis de N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0942]



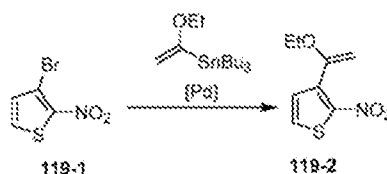
Síntesis de 3-(4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio II)

[0943]



Síntesis de 3-(1-etoxivinilo)-2-nitrotiofeno

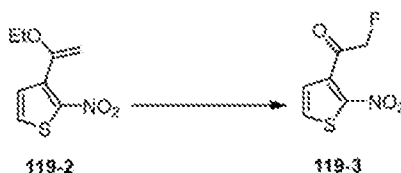
[0944]



[0945] A una solución de 3-bromo-2-nitrotiofeno (**119-1**, 14,6 g, 70,180 mmol, 1,00 equiv.) en MeCN (500,0 mL) se le añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,1 g, 7,020 mmol, 0,10 equiv.) y tributil(1-etoxivinil)estano (27,0 ml, 77,200 mmol, 1,10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. Se añadió solución acuosa de KF al 10 % (500 mL) y celite y la solución se filtró y se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) para dar 3-(1-etoxivinil)-2-nitro-tiofeno (**119-2**, 10,9 g, 78 %) como una sustancia ligera. aceite amarillo. CLEM (ESI, m/z): 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 2-fluoro-1-(2-nitrotiofen-3-il)etan-1-ona

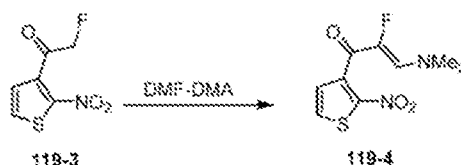
[0946]



[0947] A una solución de Selectfluor (22,3 g, 62,920 mmol, 1,15 equiv.) en MeCN (400,0 mL) se añadió 3-(1-etoxivinil)-2-nitro-tiofeno (**119-2**, 10,9 g, 54,710 mmol, 1,00 equiv.) en un baño de hielo/agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 (ac., 200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1) para dar 2-fluoro-1-(2-nitrotiofen-3-il)etan-1-ona (**119-3**, 8,2 g), 79 %) como un aceite de color amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (Z)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-(2-nitrotiofen-3-il)prop-2-en-1-ona

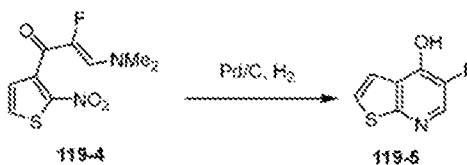
[0948]



[0949] A una solución de 2-fluoro-1-(2-nitrotiofen-3-il)etan-1-ona (**119-3**, 8,2 g, 43,350 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (50,0 mL) se le añadió DMF-DMA (30,0 ml, 216,750 mmol, 5,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. CLEM mostró que la reacción estaba completa. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 3:7) para dar (Z)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-(2-nitrotiofen-3-il)prop-2-en-1-ona (**119-4**, 6,6 g, 62 %) como un aceite de color amarillo claro. CLEM (ESI, m/z): 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-ol

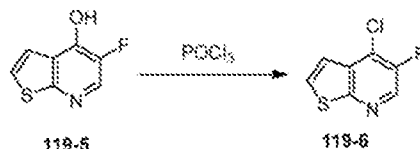
[0950]



[0951] A una solución de (Z)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-(2-nitrotiofen-3-il)prop-2-en-1-ona (**119-4**, 5,5 g, 22,52 mmol, 1,00 equiv) en metanol/THF = 10:1 (100,0 mL) se añadió Pd/C (2,0 g, p/p = 2,0:5,5) en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para dar 5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-ol (**119-5**, 4,6 g, 84 %) como un aceite de color amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 170 [M+H]⁺.

Síntesis de 4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridina

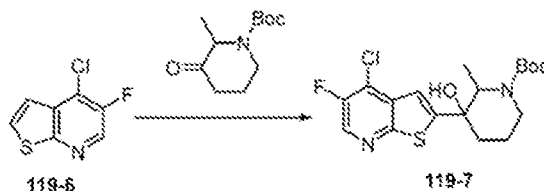
[0952]



[0953] Una solución de 5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-ol (**119-5**, 4,6 g, 27,190 mmol, 1,00 equiv.) en POCl₃ (8,0 mL) se agitó a 100 °C durante 2 horas. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se inactivó con agua helada (200 mL). El valor del pH de la solución se ajustó a 10 con agua. Na₂CO₃ y luego se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:4) para dar 4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridina (**119-6**, 2,7 g, 53 %) como un aceite de color amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 188 [M+H]⁺.

Síntesis de 3-(4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-3-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

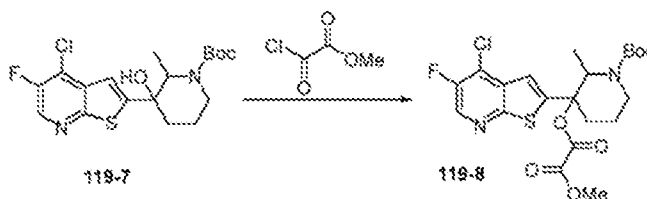
[0954]



[0955] Una solución de 4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridina (**119-6**, 3,0 g, 15,990 mmol, 1,00 equiv.) en THF (40,0 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La solución de reacción se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno, y se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 9,0 ml, 22,500 mmol, 1,40 equiv.) a -75 °C. Después de agitar a -75°C durante 30 min., se añadió lentamente 2-metil-3-oxo-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,9 g, 31,200 mmol, 1,95 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a -75 °C durante 10 min. y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución de reacción se inactivó con agua helada (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2) para dar 3-(4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-3-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**119-7**, 2,1 g, 33 %) como un sólido de color amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 401 [M+H]⁺.

Síntesis de oxalato de metilo de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-3-ilo

[0956]

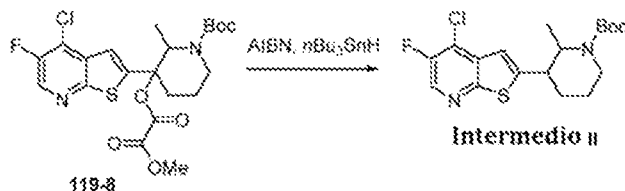


[0957] A una solución de 3-(4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-3-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**119-7**, 1,5 g, 3,620 mmol, 1,20 equiv.) en DCM (20,0 mL) se añadió trietilamina (2,0 ml, 10,850 mmol, 3,00 equiv.) y DMAP (44 mg, 0,360 mmol, 0,10 equiv.). Se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (1,0 ml, 4,340 mmol, 1,00 equiv.)

enfriando en un baño de hielo/agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se inactivó con metanol (100 mL), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1) para dar oxalato de metilo de 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-3-ilo (**119-8**, 1,6 g, 91 %) como un aceite de color amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 487 [M+H]⁺.

Síntesis de 3-(4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

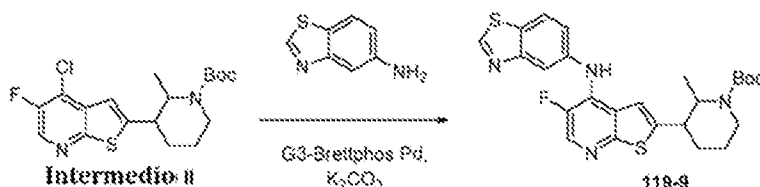
[0958]



[0959] A una solución de oxalato de metilo de 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-3-ilo (**119-8**, 900 mg, 1,890 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (10,0 mL) se añadió en Bu₃SnH (60 mg, 3,670 mmol, 0,20 equiv) y AIBN (213 mg, 0,640 mmol, 0,50 equiv) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución se desgasificó y se rellenó con nitrógeno 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La CLEM mostró que se había formado un 22 % del producto deseado. La mezcla se inactivó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CCF-preparación (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar 3-(4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**intermedio II**, 300 mg, 35 %). CLEM (ESI, *m/z*): 385 [M+H]⁺.

Síntesis de 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

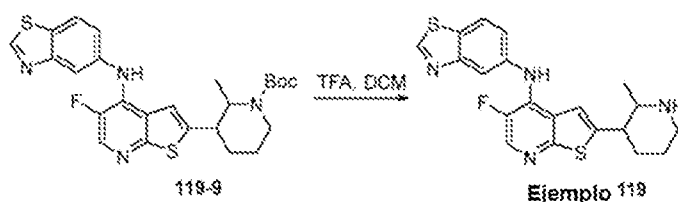
[0960]



[0961] A una solución de 3-(4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**intermedio II**, 220 mg, 0,570 mmol, 1,00 equiv) en *terc*-butanol (3,0 mL) se añadió 1,3-benzotiazol-5-amina (94 mg, 0,630 mmol, 1,50 equiv), K₂CO₃ (237 mg, 1,710 mmol, 3,00 equiv) y G₃-Precatalizador de Brettphos Pd (78 mg, 0,090 mmol, 0,10 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 3 h a 60 °C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante Prep-TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**119-9**, 210 mg, 66 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 499 [M+H]⁺.

Síntesis de N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0962]



[0963] A una solución de 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**119-9**, 55 mg, 0,110 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (5,0 mL) se añadió TFA (1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa: Columna: Sunfire prep C18 30 x 150, 5

µm; Fase Móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min.; Gradiente: 17 % B a 27 % B en 7 min; 254 nm; Ta: 6,13 min. La solución se liofilizó para dar N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 119**), 41,5 mg, 94 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,31 (s, 1H), 8,44 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 1H), 6,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 2,07 - 1,84 (m, 4H), 1,18 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 399 [M+H]⁺.

Separación quiral

[0964] HPLC quiral (columna: CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 µm, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH 3-MeOH), Fase móvil B: IPA; Caudal: 20 mL/min.; mantener al 30 % B durante 18 min.

[0965] **Ejemplo 119a:** Sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,48 (s, 1H), 8,76 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 3,20 - 2,98 (m, 2H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 399 [M+H]⁺. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK IE-3 4,6 x 50 mm, 3 µm; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; mantener al 30 % B para; 254 nm; Ta: 2,747 min.

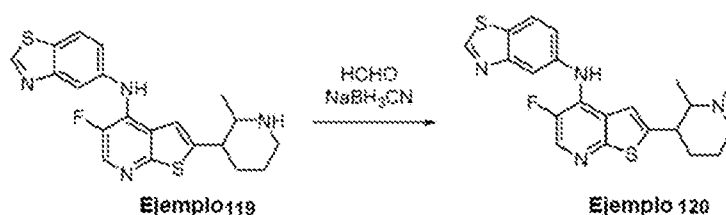
[0966] **Ejemplo 119b:** Sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,47 (s, 1H), 8,76 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 3,20 - 2,94 (m, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 399 [M+H]⁺. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK IE-3 4,6 x 50 mm, 3 µm; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; mantener al 30 % B para; 254 nm; Ta: 3,351 min.

[0967] **Ejemplo 119c:** Sólido amarillo. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 9,50 (s, 1H), 8,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 2H), 2,04 - 1,77 (m, 4H), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 399 [M+H]⁺. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK IE-3 4,6 x 50 mm, 3 µm; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; mantener al 30 % B para; 254 nm; Ta: 3,799 min.

[0968] **Ejemplo 119d:** Sólido amarillo. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 9,60 (s, 1H), 8,76 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 3,71 - 3,53 (m, 1H), 3,26 - 3,11 (m, 2H), 2,04 - 1,81 (m, 4H), 1,18 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 399 [M+H]⁺. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK IE-3 4,6 x 50 mm, 3 µm; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; mantener al 30 % B para; 254 nm; Ta: 4,622 min.

Ejemplo 120: Síntesis de N-(2-(1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0969]



[0970] El **Ejemplo 120** se preparó a partir de N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 119**), de una manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 2**

[0971] **Ejemplo 120a:** Sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,45 (s, 1H), 8,75 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 3,28 - 3,10 (m, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 3H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,09 - 1,77 (m, 3H), 1,30 - 1,10 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 413 [M+H]⁺. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3µm Celulosa-4 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase Móvil A: CO₂, Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % a 50 % B en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 220 nm; Ta: 4,166 min.

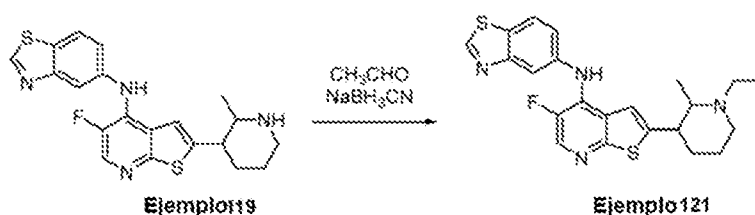
[0972] **Ejemplo 120b:** Sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,44 (s, 1H), 8,74 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 1H), 3,27 - 3,10 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 2,07 - 1,77 (m, 3H), 1,32 - 1,15 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 413 [M+H]⁺. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3µm Celulosa-4 4,6 x 100 mm, 3 µm; Fase Móvil A: CO₂, Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % a 50 % B en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 minutos; 220 nm; Ta: 4,430 min.

[0973] Ejemplo 120c: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,33 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,60 - 3,47 (m, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,21 - 3,08 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,98 - 1,81 (m, 3H), 1,32 - 1,12 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3 μm Celulosa-4 4,6 $\times$ 100 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % a 50 % B en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 220 nm; Ta: 4,707 min.

[0974] Ejemplo 120d: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,38 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 26,9$ Hz, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 3,21 - 3,09 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,07 - 1,74 (m, 4H), 1,28 - 1,09 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3 μm Celulosa-4 4,6 $\times$ 100 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % a 50 % B en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 220 nm; Ta: 5.527 min.

Ejemplo 121: Síntesis de N-(2-(1-etil-2-metilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

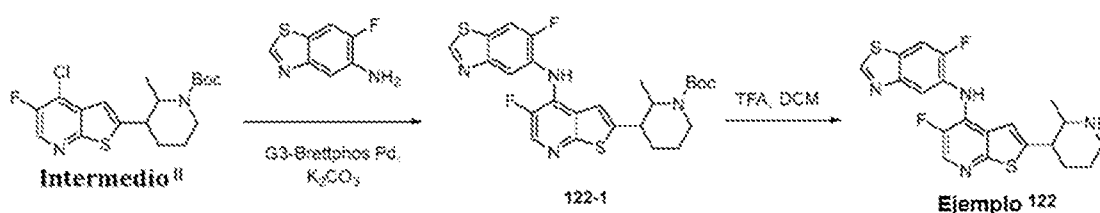
[0975]



[0976] El Ejemplo 121 se preparó a partir de N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 119**) de una manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 5** para dar N-(1,3-benzotiazol-5-il)-2-(1-etil-2-metil-3-piperidil)-5-fluoro-tieno[2,3-b]piridin-4-amina como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,25 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,29 (dt, $J = 8,7$, 1,7 Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 3,25 - 3,18 (dt, $J = 8,8$, 7,6 Hz, 2H), 2,60 - 2,40 (m, 4H), 1,82 - 1,60 (m, 4H), 1,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,79 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 122: Síntesis de 6-fluoro-N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0977]



[0978] El Ejemplo 122 se preparó a partir de 3-(4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (**intermedio II**) de una manera análoga a los procedimientos descrito para el **Ejemplo 119**. El producto bruto se purificó mediante SFC quiral (Columna: CHIRALPAK AD-H-TC001 SFC, 2 $\times$ 25 cm, 5 μm ; Fase móvil A: CO_2 , Fase móvil B: MeOH (8 mmol/L NH 3.MeOH); velocidad de flujo: 40 mL/min.; elución isocrática al 35 % B y HPLC preparativa (columna: Sunfire prep C18, 30 $\times$ 150 mm, 5 μm ; fase móvil A: agua (0,05 % HCl), móvil Fase B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min.; Gradiente: 5 % B a 29 % B en 7 min.

[0979] Ejemplo 122a: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,18 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,9$, 4,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 10,5$, 8,9 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 2,76 - 2,57 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,65 - 1,48 (m, 2H), 0,85 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK IG-3 4,6 $\times$ 50 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; elución isocrática al 20 % de B; 254 nm; Ta: 2,491 min.

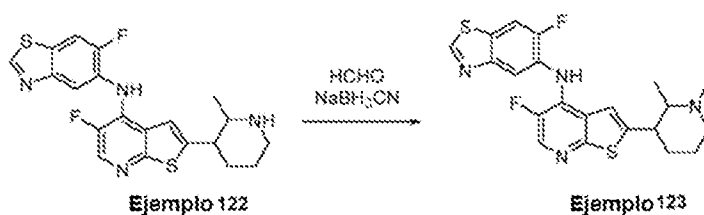
[0980] Ejemplo 122b: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,18 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,9$, 4,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 10,4$, 8,9 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,73 - 2,55 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,63 - 1,51 (m, 2H), 0,85 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK IG-3 4,6 $\times$ 50 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; elución isocrática al 20 % de B; 254 nm; Ta: 3,301 min.

[0981] Ejemplo 122c: Sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,31 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 9,0, 4,2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 10,2, 9,0$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 3H), 1,12 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK IG-3 4,6 x 50 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; elución isocrática al 20 % de B; 254 nm; Ta: 4,175 min.

[0982] Ejemplo 122d: Sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,32 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 9,0, 4,2$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 10,2, 9,0$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 3H), 1,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK IG-3 4,6 x 50 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; elución isocrática al 20 % de B; 254 nm; Ta: 6,248 min.

Ejemplo 123: Síntesis de N-(2-(1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina

[0983]



[0984] El Ejemplo 123 se preparó a partir de 6-fluoro-N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (Ejemplo 122) de manera análoga a los procedimientos descritos para el Ejemplo 2.

[0985] Ejemplo 123a: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,20 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,9, 4,0$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 10,5, 8,9$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 4H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,94-1,75 (m, 2H), 1,19-1,02 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3 μm Celulosa-4 4,6 x 100 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % a 50 % B en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 254 nm; Ta: 3,350 min.

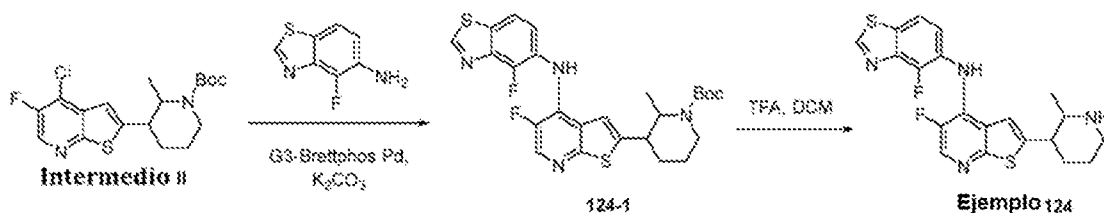
[0986] Ejemplo 123b: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,20 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,9, 4,1$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 10,5, 8,9$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 4H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,21-1,02 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3 μm Celulosa-4 4,6 x 100 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % a 50 % B en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 254 nm; Ta: 3,597 min.

[0987] Ejemplo 123c: Sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,21 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,9, 4,0$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 10,5, 8,9$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,30-3,07 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 3H), 1,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3 μm Celulosa-4 4,6 x 100 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % a 50 % B en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 254 nm; Ta: 3,862 min.

[0988] Ejemplo 123d: Sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,21 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 8,9, 4,1$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 10,4, 8,9$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,30-3,07 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,96-1,73 (m, 3H), 1,15-1,01 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3 μm Celulosa-4 4,6 x 100 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % a 50 % B en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 254 nm; Ta: 4,275 min.

Ejemplo 124: Síntesis de 4-fluoro-N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[0989]



[0990] El **Ejemplo 124** se preparó a partir de 3-(4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (**intermedio II**) de una manera análoga a los procedimientos descrito para el **Ejemplo 119**. El producto bruto se purificó mediante HPLC quiral (Columna: CHIRALPAK IG, 2 x 25 cm, 5 μm ; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH_3 MeOH), Fase móvil B: IPA; Flujo velocidad: 20 mL/min.; elución isocrática al 30 % B en 24 min.) y HPLC preparativa (columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 250 mm, 5 μm ; fase móvil A: agua (0,05 % HCl), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min.; Gradiente: 8 % B a 38 % B en 7 min.).

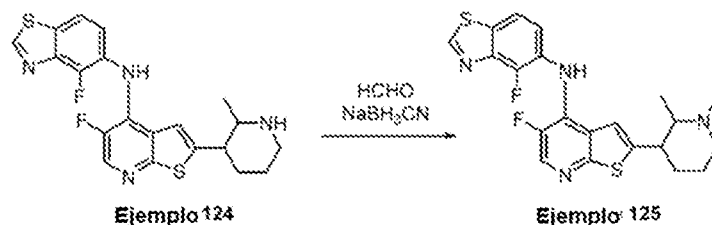
[0991] **Ejemplo 124a:** Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,31 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 2,78 - 2,66 (m, 2H), 2,58 - 2,46 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,71 - 1,52 (m, 2H), 0,96 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK IG-3 4,6 x 50 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; elución isocrática al 50 % B; 254 nm; Ta: 1,407 min.

[0992] **Ejemplo 124b:** Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,31 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 2H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 1,79 - 1,72 (m, 1H), 1,70 - 1,52 (m, 2H), 1,02 - 0,94 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK IG-3 4,6 x 50 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; elución isocrática al 50 % B; 254 nm; Ta: 1,633 min.

[0993] **Ejemplo 124c:** Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,39 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 60$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,61 - 3,50 (m, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 2H), 2,08 - 1,82 (m, 4H), 1,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK IG-3 4,6 x 50 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; elución isocrática al 50 % B; 254 nm; Ta: 2,136 min.

[0994] **Ejemplo 124d:** Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,39 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 2H), 2,08 - 1,79 (m, 4H), 1,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK IG-3 4,6 x 50 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; elución isocrática al 50 % B; 254 nm; Ta: 3,554 min.

Ejemplo 125: Síntesis de N-(2-(1,2-dimetilpiperidin-3-il)-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-4-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-5-amina



[0996] El **Ejemplo 125** se preparó a partir de 4-fluoro-N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina. (**Ejemplo 124**) de manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 2**

[0997] **Ejemplo 125a:** Sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,41 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,51 - 3,37 (m, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 1H), 2,92 (d, $J = 31,0$ Hz, 3H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,09 - 1,82 (m, 3H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3 μm Celulosa-4 4,6 x 100 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % a 50 % en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 220 nm; Ta: 4,069 min.

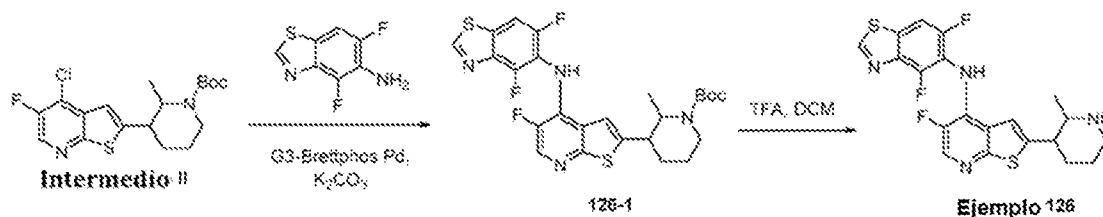
[0998] Ejemplo 125b: Sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,41 (s, 1H), 8,74 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 6,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 3,52 - 3,37 (m, 1H), 3,28 - 3,12 (m, 2H), 2,92 (d, J = 31,7 Hz, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 2,11 - 1,79 (m, 3H), 1,31 - 1,15 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3um Celulosa-4 4,6 $\times$ 100 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % a 50 % en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 220 nm; Ta: 4,290 min.

[0999] Ejemplo 125c: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,39 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 6,93 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,65 - 3,48 (m, 1H), 3,28 - 3,10 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,81 (m, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3um Celulosa-4 4,6 $\times$ 100 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % a 50 % en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 220 nm; Ta: 4,562 min.

[1000] Ejemplo 125d: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,40 (s, 1H), 8,66 - 8,58 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,67 - 3,45 (m, 1H), 3,27 - 3,11 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,99 - 1,81 (m, 3H), 1,33 - 1,10 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3um Celulosa-4 4,6 $\times$ 100 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % a 50 % en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 220 nm; Ta: 5.202 min.

Ejemplo 126: Síntesis de 4,6-difluoro-N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[1001]



[1002] El Ejemplo 126 se preparó a partir de 3-(4-cloro-5-fluorotieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (**intermedio II**) de una manera análoga a los procedimientos descrito para el **Ejemplo 119**. El producto bruto se purificó mediante HPLC quiral (Columna: Chiralpak ID-2, 2 $\times$ 25 cm, 5 μm ; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH_3 .MeOH), Fase móvil B: EtOH; Caudal: 20 mL/min.; elución isocrática al 30 % B durante 26 min.

[1003] Ejemplo 126a: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,31 (s, 1H), 8,26 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,20 - 2,91 (m, 3H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,94 - 1,77 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK ID-3 4,6 $\times$ 50 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; elución isocrática al 30 % de B; 254 nm; Ta: 2,179 min.

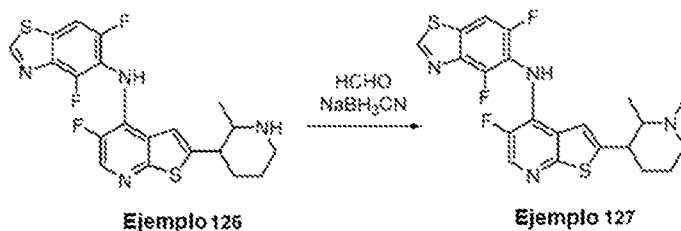
[1004] Ejemplo 126b: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,31 (s, 1H), 8,25 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,34 - 3,21 (m, 1H), 3,18 - 3,02 (m, 1H), 3,01 - 2,82 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,13 - 1,93 (m, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK ID-3 4,6 $\times$ 50 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; elución isocrática al 30 % de B; 254 nm; Ta: 2,571 min.

[1005] Ejemplo 126c: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,45 - 3,34 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 1H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 1,98 - 1,79 (m, 3H), 1,69 - 1,54 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK ID-3 4,6 $\times$ 50 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; elución isocrática al 30 % de B; 254 nm; Ta: 3,057 min.

[1006] Ejemplo 126d: Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,45 - 3,34 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 1,96 - 1,80 (m, 3H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: CHIRALPAK ID-3 4,6 $\times$ 50 mm, 3 μm ; Fase Móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase Móvil B: EtOH; Caudal: 1,00 mL/min.; elución isocrática al 30 % de B; 254 nm; Ta: 4,658 min.

Ejemplo 127: Síntesis de 4,6-difluoro-N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-benzo[d]tiazol-5-amina

[1007]



[1008] El **Ejemplo 127** se preparó a partir de 4,6-difluoro-N-(5-fluoro-2-(2-metilpiperidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**Ejemplo 126**) de manera análoga a los procedimientos descritos para el **Ejemplo 2**. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 250 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua (0,05 % HCl), fase móvil B: ACN; caudal: 25 mL/min.; Gradiente: 15 % B a 36 % B en 7 min.

[1009] **Ejemplo 127a:** Sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,38 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 9,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,67 - 3,42 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 2,95 (d, $J = 25,9$ Hz, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,12 - 1,84 (m, 3H), 1,28 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3 μ m Celulosa-4 4,6 x 100 mm, 3 μ m; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 50 % B en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 254 nm; Ta: 3,403 min.

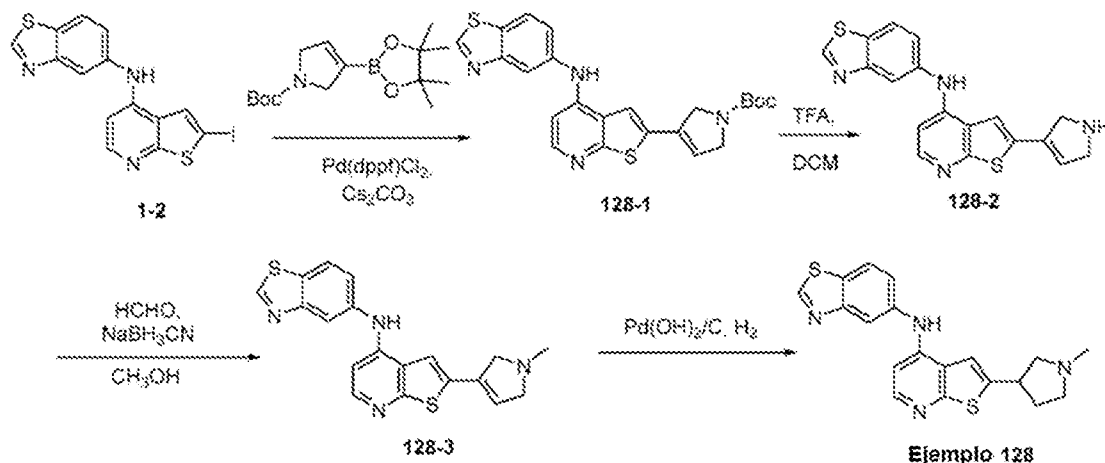
[1010] **Ejemplo 127b:** Sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,37 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 9,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,64 - 3,41 (m, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 3H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 2,12 - 1,84 (m, 3H), 1,27 (dd, $J = 43,9, 6,4$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3 μ m Celulosa-4 4,6 x 100 mm, 3 μ m; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 50 % B en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 254 nm; Ta: 3,577 min.

[1011] **Ejemplo 127c:** Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,35 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 9,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,76 - 3,65 (m, 1H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,15 - 1,90 (m, 4H), 1,25 (dd, $J = 48,7, 6,9$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3 μ m Celulosa-4 4,6 x 100 mm, 3 μ m; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 50 % B en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 254 nm; Ta: 3,861 min.

[1012] **Ejemplo 127d:** Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,35 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 9,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 4,02 - 3,93 (m, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,31 - 3,13 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,13 - 1,93 (m, 4H), 1,34 - 1,15 (m, 3H). CLEM (ESI, m/z): 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones analíticas quirales: Columna: Lux 3 μ m Celulosa-4 4,6 x 100 mm, 3 μ m; Fase Móvil A: CO_2 , Fase Móvil B: MeOH (0,1 % DEA); Caudal: 4,00 mL/min.; Gradiente: 10 % B a 50 % B en 4,0 min. y luego mantener al 50 % B durante 2,0 min; 254 nm; Ta: 4,226 min.

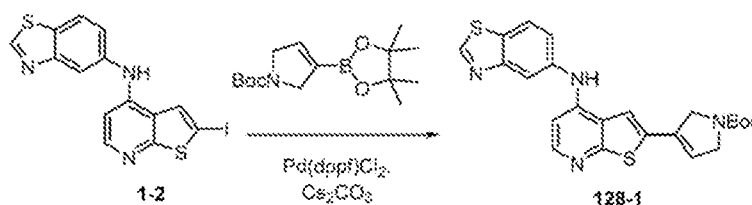
Ejemplo 128: Síntesis de N-(2-(1-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[1013]



Síntesis de 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo

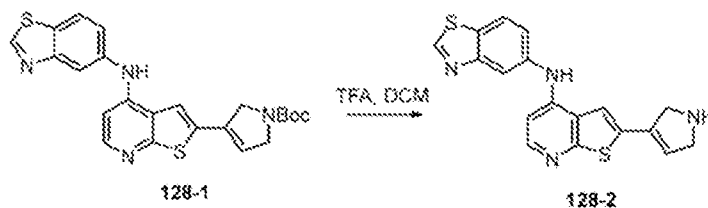
[1014]



[1015] En un tubo sellado de 40 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó N-(1,3-benzotiazol-5-il)-2-yodo-tieno[2,3-b]piridin-4-amina (**1-2**, 1,0 g, 2,440 mmol, 1,00 equiv.), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,7 g, 2,440 mmol, 1,00 equiv.), Cs₂CO₃ (2,4 g, 7,330 mmol, 5,00 equiv) y Pd(dppf)Cl₂ (0,3 g, 0,370 mmol, 0,15 equiv) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 90 °C. La solución de reacción se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash (PE/EA = 1/1) para dar 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**128-1**, 900 mg, 82 %) como un sólido amarillo claro. CLEM (ESI, *m/z*): 451 [M+H]⁺.

Síntesis de N-(2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

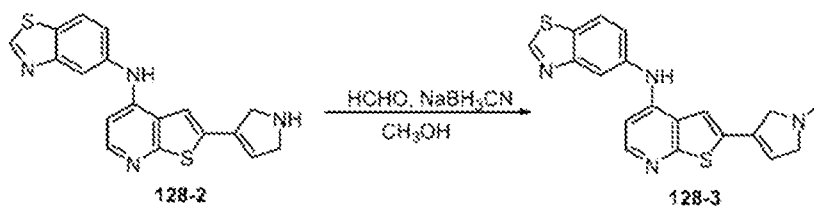
[1016]



[1017] A una solución agitada de 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**128-1**, 100 mg, 0,220 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (2 mL) se añadió TFA (1 mL). La reacción se agitó durante 15 min. a temperatura ambiente. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La solución de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD; 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, Agua (0,05 % TFA) y ACN (40 % hasta 60 % en 10 min.); Detector: 254/210 nm. El producto se secó mediante liofilización para dar el compuesto deseado N-(2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**128-2**, 57,2 mg, 74 %) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1H), 8,30 - 8,20 (dd, *J* = 7,8, 4,5 Hz, 2H), 8,14 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,48 - 6,41 (m, 1H), 4,59 (q, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,37 (q, *J* = 2,5 Hz, 2H). CLEM (ESI, *m/z*): 351 [M+H]⁺.

Síntesis de N-(2-(1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[1018]

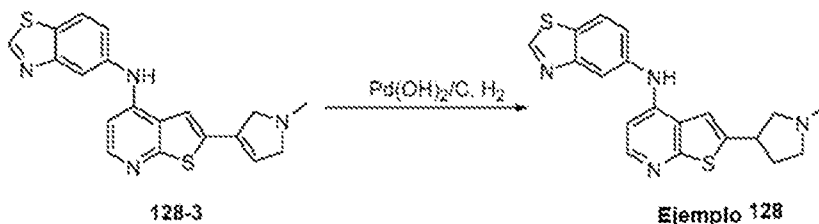


[1019] A una solución agitada de N-(2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-benzo[d]tiazol-5-amina (**128-2**, 60 mg, 0,170 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (2 mL) se añadió HCHO (21 mg, 0,260 mmol, 1,50 equiv.). La reacción se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente, seguido de la adición de NaBH₃CN (32 mg, 0,510 mmol, 3,00 equiv.). La reacción se agitó durante 5 min. a temperatura ambiente. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La solución de reacción se concentró y se extrajo con EA (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las

siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD; 5 μ m, 19 x 150 mm; fase móvil, Agua (0,05 % TFA) y ACN (30 % hasta 40 % en 10 min.); Detector: 254/210 nm. A continuación, el producto se secó mediante liofilización para dar el compuesto deseado N-(2-(1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**128-3**, 36,4 mg, 58 %) como un sólido amarillo claro. RMN ^{1} H (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,37 (s, 1H), 8,29 - 8,20 (m, 2H), 8,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,69 - 4,46 (m, 4H), 3,18 (s, 3H). CLEM (ESI, m/z): 365 [M+H] $^+$.

Síntesis de N-(2-(1-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

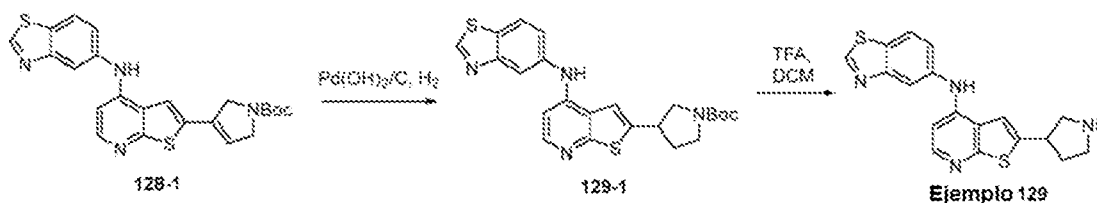
[1020]



[1021] A una solución de N-(2-(1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (**128-3**, 50 mg, 0,140 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (5 mL) se añadió Pd(OH) $_2$ /C (100 mg, 2,00 p/p) en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se desgasificó y se rellenó con hidrógeno. La reacción se agitó durante 48 h a 60 °C. CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD; 5 μ m, 19 x 150 mm; fase móvil, Agua (0,05 % TFA) y ACN (7 % hasta 28 % en 10 min.); Detector: 254/210 nm. A continuación, la mezcla se secó mediante liofilización para dar N-(2-(1-metilpirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)-benzo[d]tiazol-5-amina (26,1 mg, 52 %) como un sólido amarillo claro. RMN ^{1} H (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,38 (s, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 2H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,44 - 3,63 (m, 5H), 3,07 (s, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,52 - 2,44 (m, 1H). CLEM (ESI, m/z): 367 [M+H] $^+$.

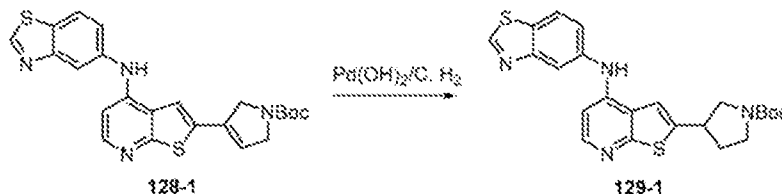
Ejemplo 129: Síntesis de N-(2-(pirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[1022]



Síntesis de 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

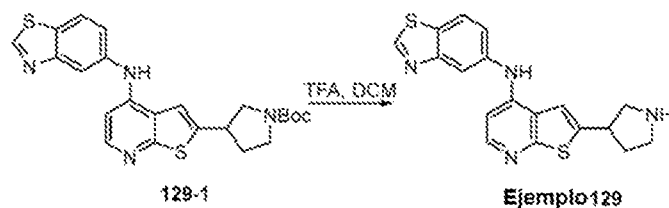
[1023]



[1024] A una solución de 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (**128-1**, 180 mg, 0,400 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (6 mL) se añadió Pd(OH) $_2$ /C (360 mg, 2,00 p/p). El matraz se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno, seguido de un lavado con hidrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno (1-3 atm). La TLC mostró que la reacción estaba completa. El sólido se filtró y el filtrado se concentró para dar (52 mg, bruto) terc-butilo 3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)-1-pirrolidina-1-carboxilato (**129-1**) como un sólido blanquecino. CLEM (ESI, m/z): 453 [M+H] $^+$.

Síntesis de N-(2-(pirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

[1025]



[1026] A una solución agitada de 3-(4-(benzo[d]thiazol-5-ilamino)tieno[2,3-b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (**129-1**, 52 mg, 0,110 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (2 mL) se añadió TFA (1 mL). La reacción se agitó durante 15 min. a temperatura ambiente. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD; 5 μ m, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (20 % hasta 40 % en 10 min.); Detector: 254/210 nm. A continuación, la mezcla se secó mediante liofilización para dar el compuesto deseado N-(2-(pirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)benzo[d]thiazol-5-amina (**Ejemplo 129**), 9,5 mg, 74 %) como un sólido amarillo claro. RMN ^1H (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,28 (s, 1H), 8,15 - 8,05 (m, 2H), 8,00 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,44 (dd, $J = 11,1, 7,5$ Hz, 1H), 3,25 - 3,07 (m, 2H), 2,99 (dd, $J = 11,1, 8,0$ Hz, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H). CLEM (ESI, m/z): 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Actividad biológica

Datos biológicos:

[1027] Todos los datos se recopilaron utilizando un ensayo de detección TR-FRET estándar: LanthaScreen Tracer 199 a 50 nM, anticuerpo Euanthi-His a 2 nM, enzima RIPK₂ 5 nM y tampón de reacción de quinasa 1x. Hubo una incubación de 1 hora antes de lectura. La señal TR-FRET de la interacción (340Ex/665Em/615Em) se leyó a temperatura ambiente con configuración estándar. Se restó el fondo de los pocillos que no contenían enzima. El porcentaje de inhibición se basó en el registro (inhibidor) de los controles no inhibidos frente a la respuesta. Se utilizó la ecuación de pendiente variable sin restricciones: $\text{Log } Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{-(\text{LogCl}_{50} - X) \cdot \text{HillSlope}})$.

Instrumentación analítica:

[1028] RMN: espectrómetros Bruker UltraShieldTM-300 o Bruker AscendTM-400

[1029] CLEM: Shimadzu CLEM-2020 o Agilent technologies 1260 Infinity-6120 Quadrupole LC/MS.

Purificación:

[1030] Placas TLC: cromatografía en capa fina con gel de sílice E. Merck 60 placas prerevestidas F254 (0,25 mm)

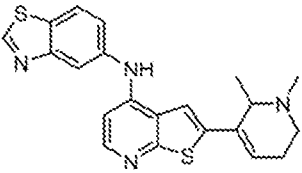
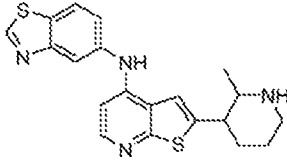
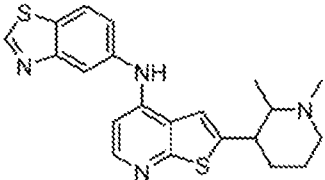
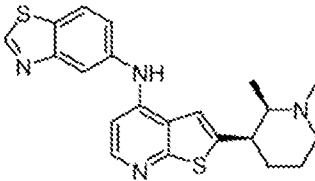
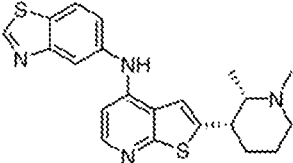
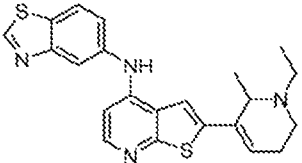
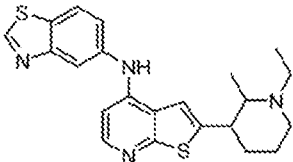
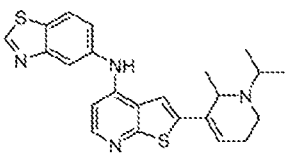
[1031] Cromatografía flash: Agela Technologies CHEETAH-MP200 CH16200 2TA0099 o Biotage Isolera ISOPSV ISPS 1832112

[1032] La **Tabla 1** muestra la actividad de compuestos seleccionados de esta invención en ensayos de inhibición de RIPK₂. Los números compuestos corresponden a los números compuestos anteriores. Los compuestos que tenían una actividad designada como "++++" proporcionaron una Cl_{50} de $\leq 10,00$ nM; los compuestos que tenían una actividad designada como "+++" proporcionaron una Cl_{50} de 10,01-20,00 nM; los compuestos que tenían una actividad designada como "++" proporcionaron una Cl_{50} de 20,01-50,00 nM; y los compuestos que tenían una actividad designada como "+" proporcionaron una Cl_{50} de $\geq 50,01$ nM.

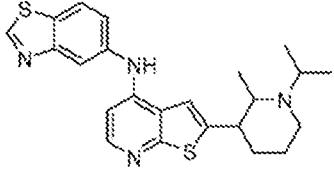
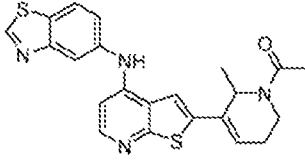
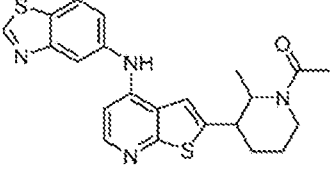
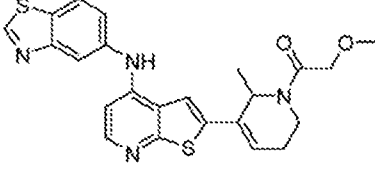
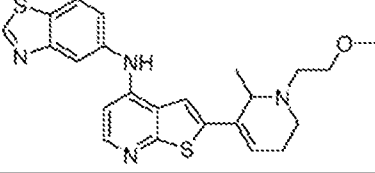
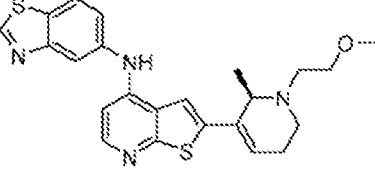
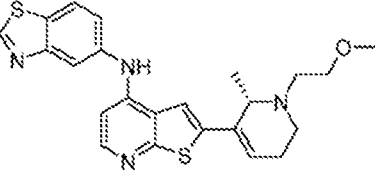
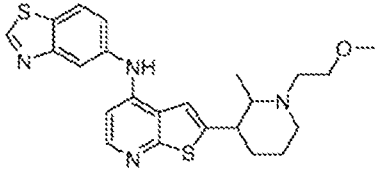
Tabla 1

Ejemplo N°	Estructura	Cl_{50} (nM)
1		++++

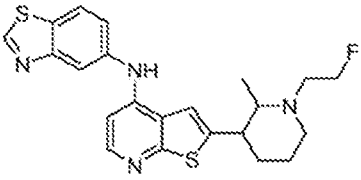
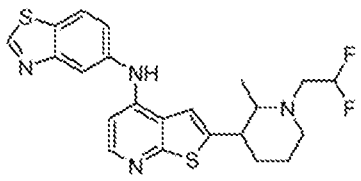
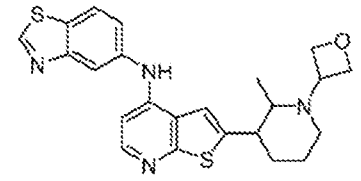
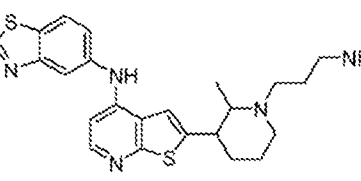
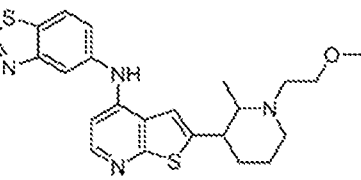
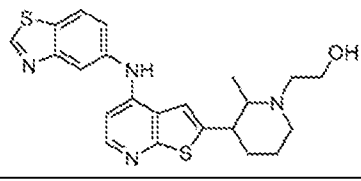
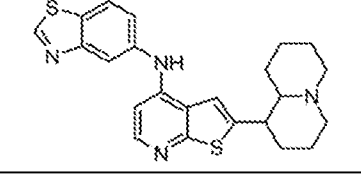
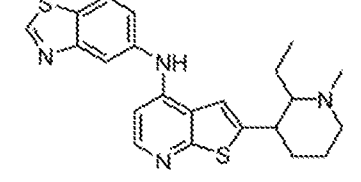
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
2		++++
3		++++
4		++++
4c		++++
4d		++++
5		++++
6		++++
7		++++

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
8		++++
9		+++
10		++++
11		++++
12		++++
12a		++++
12b		++++
13		++++

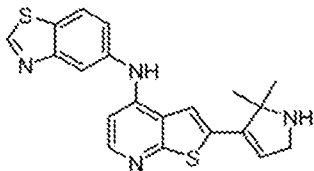
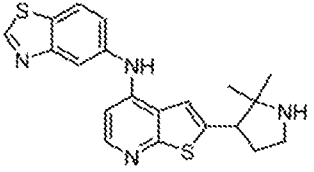
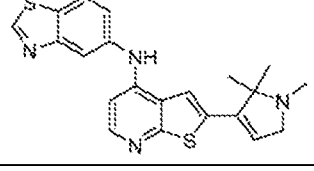
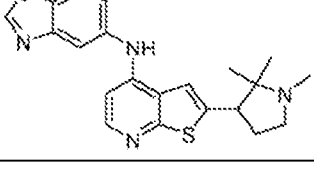
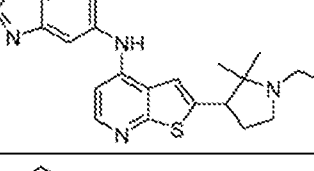
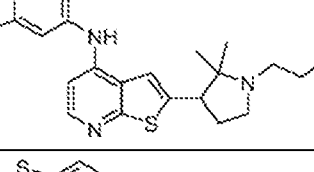
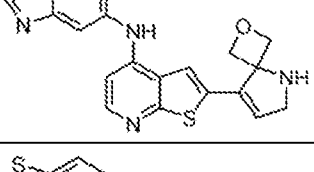
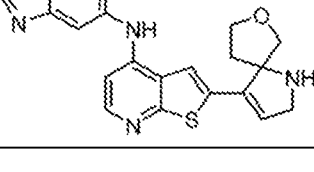
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
14		++++
15		++
17		+++
18		++++
19		+++
20		++++
21		++
23a		++++

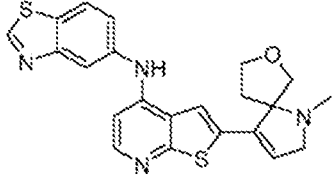
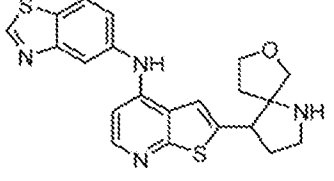
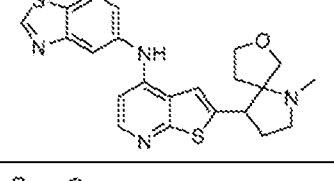
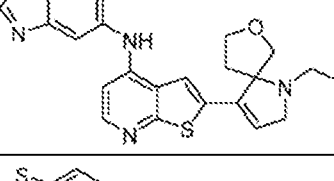
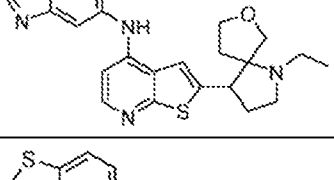
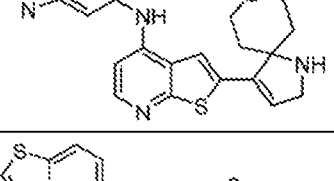
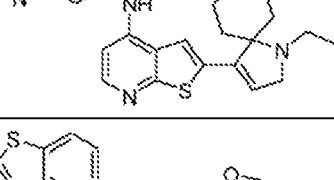
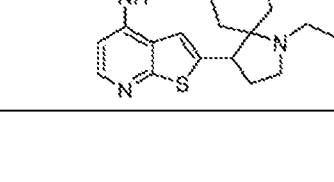
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
23b		++++
24		+++
25		++++
26		++++
27		++++
28		++++
30		++++
31		++++

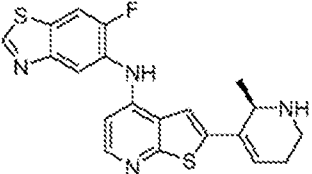
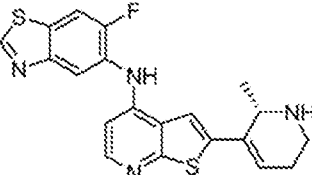
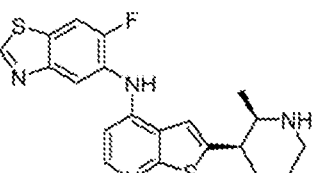
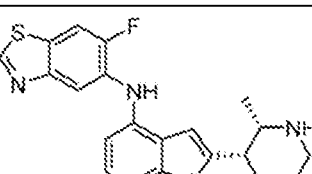
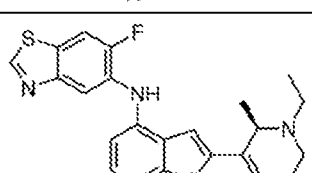
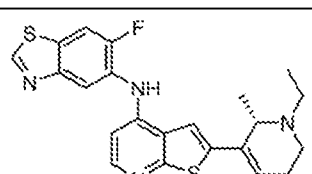
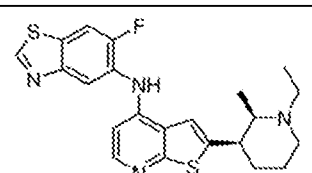
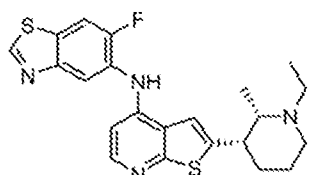
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
32		++++
33		++++
34		++++
35		+++
37		++++
38		++++
39		++++
40		++++

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
41		+++
42		+++
43		++
44		++++
45		+++
46		++++
47		++++
48		+

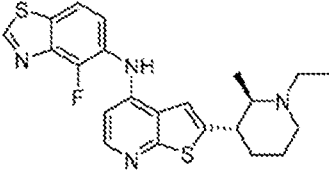
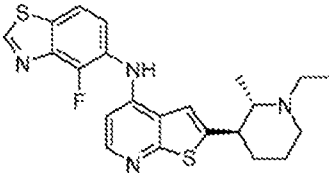
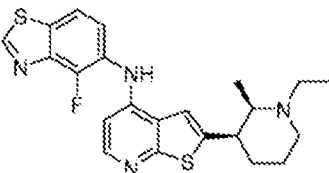
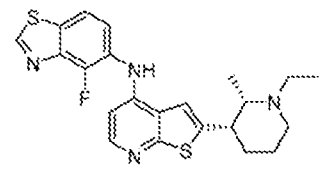
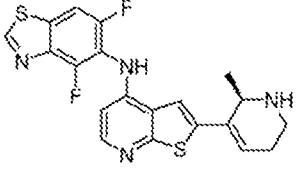
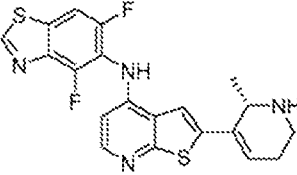
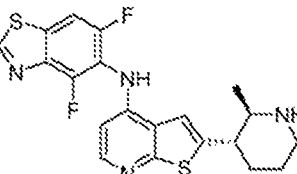
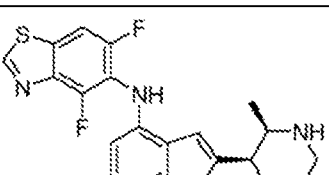
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
49a		+++
49b		++++
50b		++++
51b		++
52a		+++
52b		+++
53b		++++
54b		++

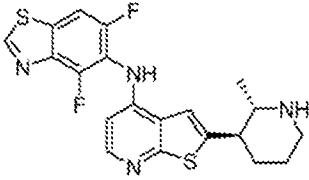
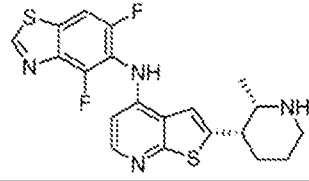
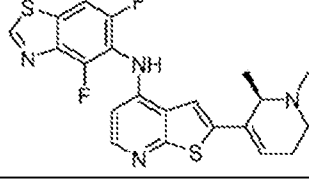
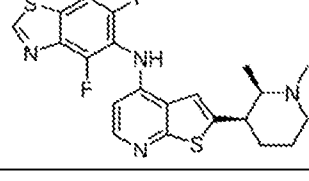
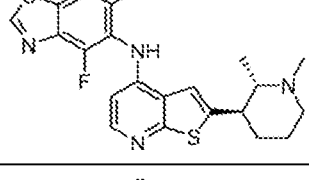
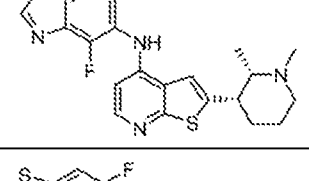
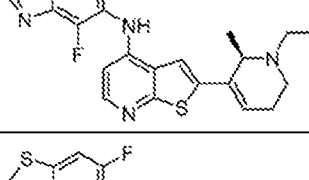
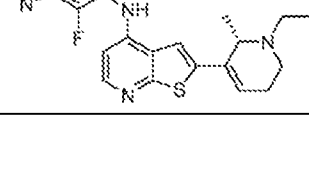
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
56a		++++
56b		++++
57a		+++
57b		++++
58		++++
59		++++
60		++++
61		++++

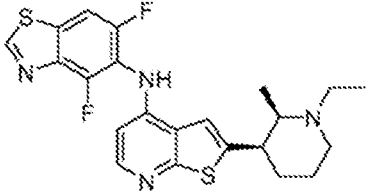
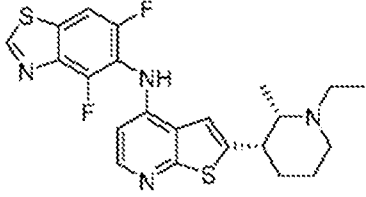
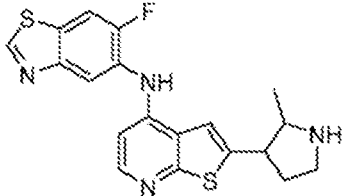
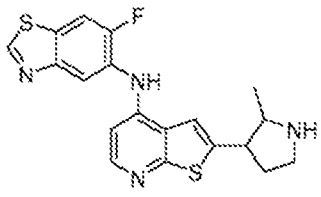
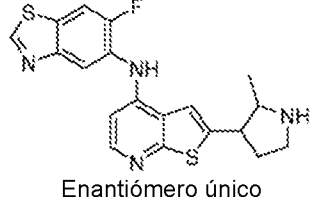
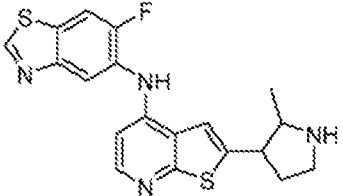
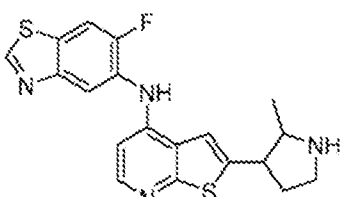
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
62		++++
63		++++
64		++++
65		++++
66a		++++
66b		++++
67a		++++
67b		++++

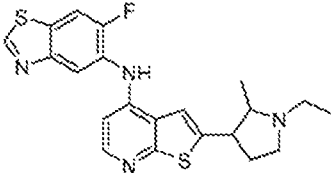
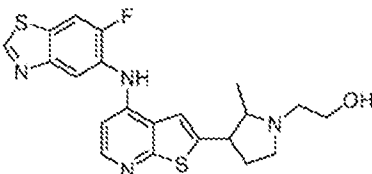
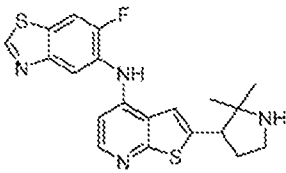
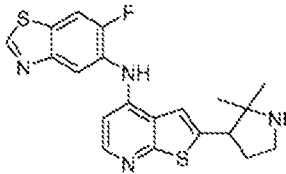
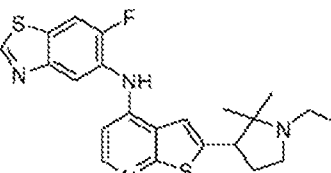
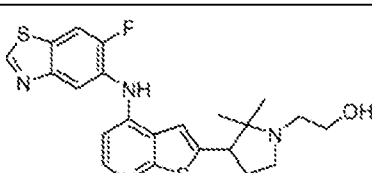
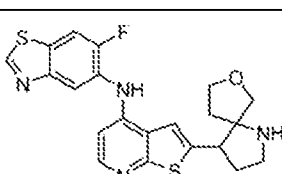
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
68a		+++
68b		++++
69		++++
70b		++++
71a		++++
71b		++++
72a		++++
72b		++++

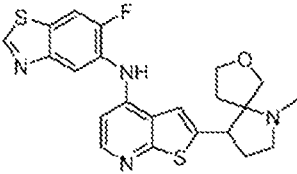
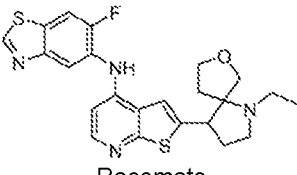
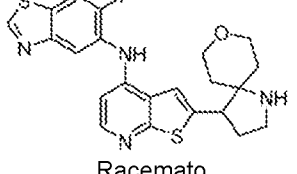
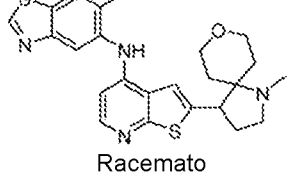
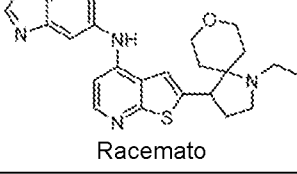
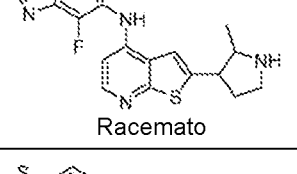
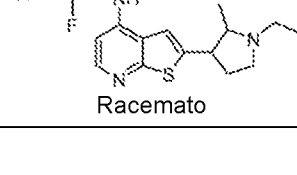
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
73b		++++
74b		++++
75	 Racemato	++++
75a	 Enantiómero único	++++
75b	 Enantiómero único	++++
75c	 Enantiómero único	++++
75d	 Enantiómero único	++++

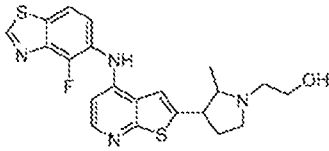
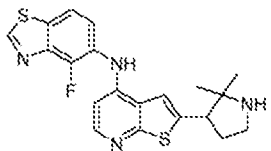
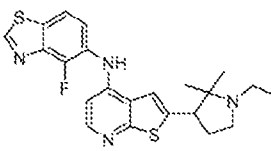
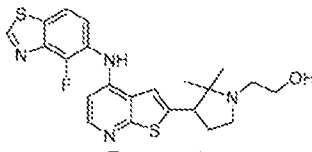
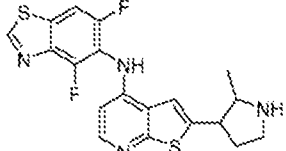
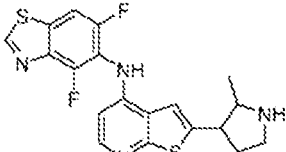
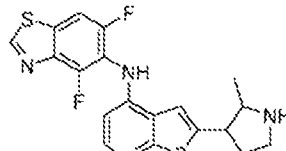
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
76	 Racemato	+++
77	 Racemato	+++
78a	 Enantiómero único	++++
78b	 Enantiómero único	++++
79	 Racemato	++
80	 Racemato	++
81	 Racemato	+

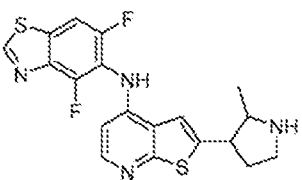
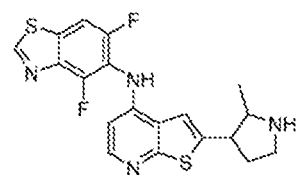
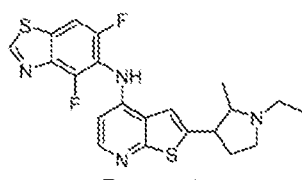
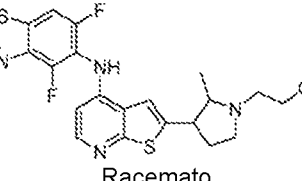
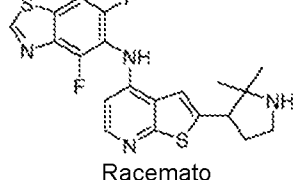
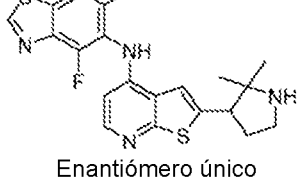
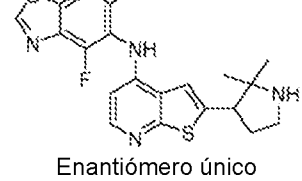
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
82	 Racemato	+
83	 Racemato	+
84	 Racemato	+
85	 Racemato	+
86	 Racemato	+
87	 Racemato	++++
88	 Racemato	++++

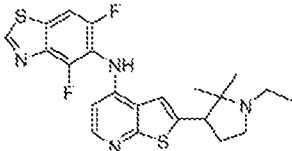
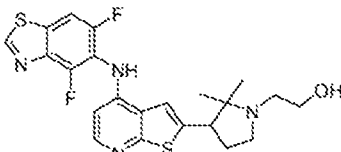
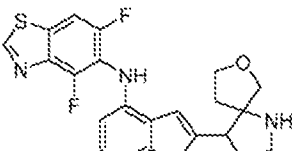
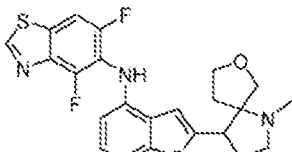
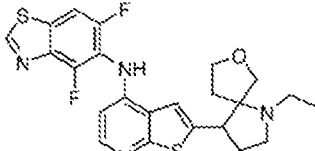
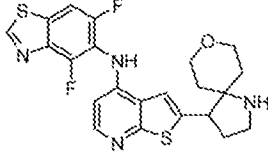
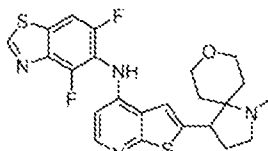
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
89	 Racemato	++++
90	 Racemato	++++
91	 Racemato	+++
92	 Racemato	++++
93	 Racemato	++++
93a	 Enantiómero único	++++
93b	 Enantiómero único	++++

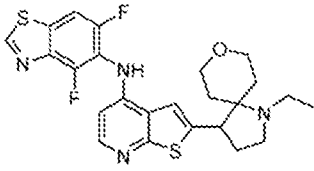
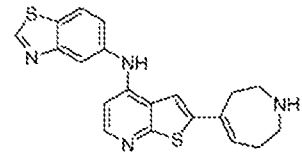
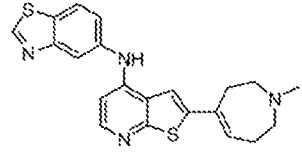
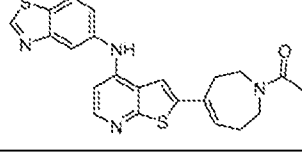
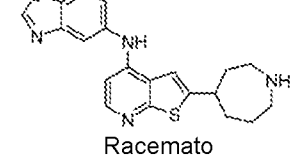
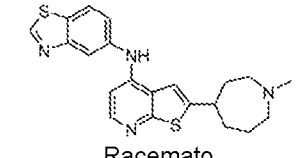
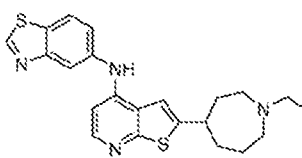
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
93c	 Enantiómero único	++++
93d	 Enantiómero único	++++
94	 Racemato	++++
95	 Racemato	+++
96	 Racemato	++++
96a	 Enantiómero único	++++
96b	 Enantiómero único	++++

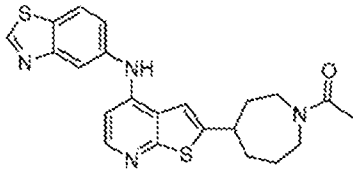
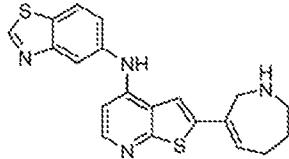
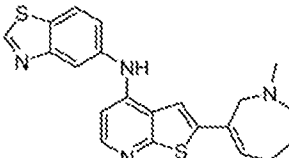
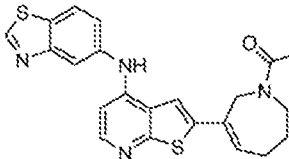
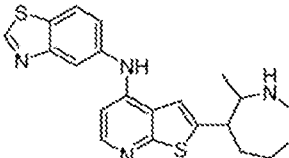
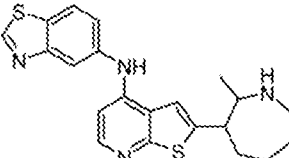
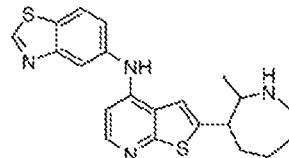
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
97	 Racemato	++++
98	 Racemato	++++
99	 Racemato	+++
100	 Racemato	+++
101	 Racemato	++
102	 Racemato	+++
103	 Racemato	++

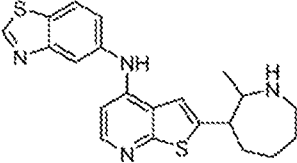
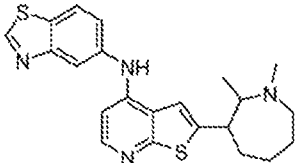
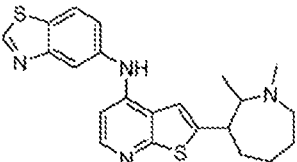
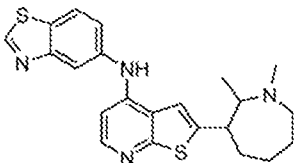
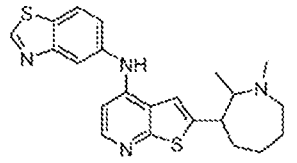
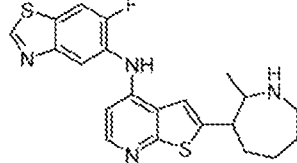
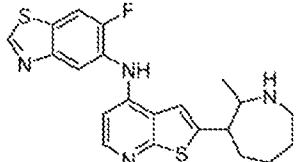
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
104	 Racemato	+
105		++++
106		++++
107		++++
108	 Racemato	++++
109	 Racemato	++++
110	 Racemato	++++

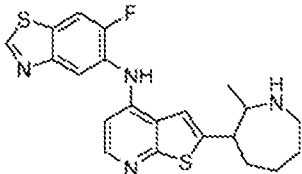
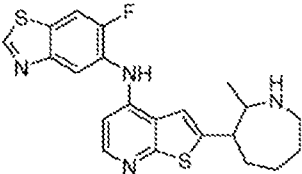
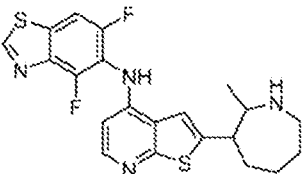
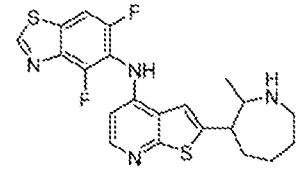
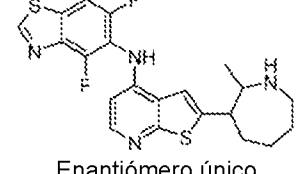
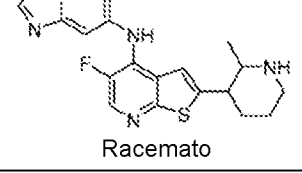
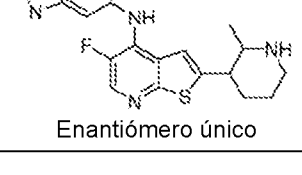
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
111	 Racemato	+++
112		++++
113		++++
114		++++
115a	 Enantiómero único	++++
115b	 Enantiómero único	++++
115c	 Enantiómero único	++++

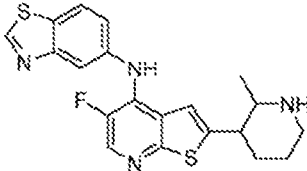
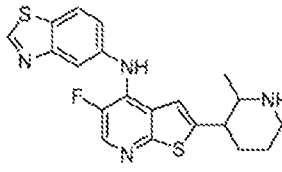
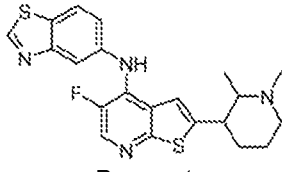
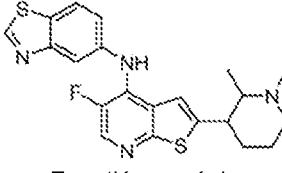
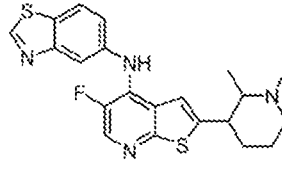
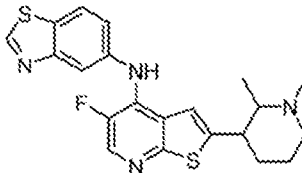
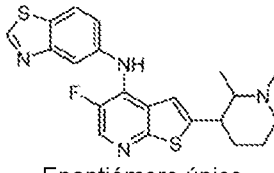
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
115d	 Enantiómero único	++++
116a	 Enantiómero único	++++
116b	 Enantiómero único	++++
116c	 Enantiómero único	++++
116d	 Enantiómero único	++++
117a	 Enantiómero único	++++
117b	 Enantiómero único	++++

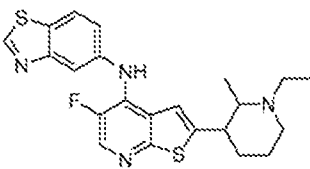
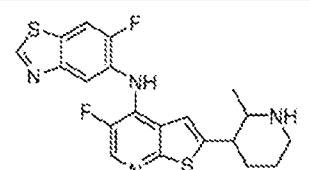
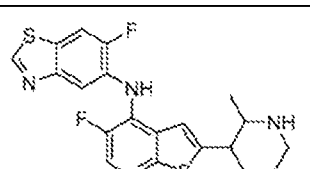
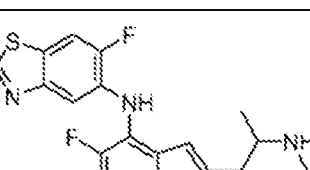
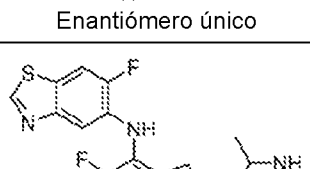
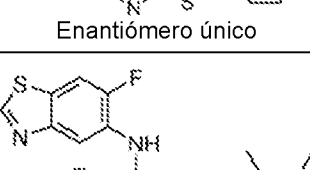
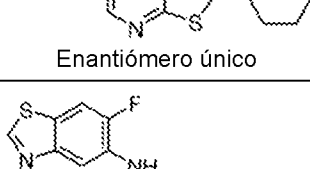
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
117c	 Enantiómero único	++++
117d	 Enantiómero único	++++
118b	 Enantiómero único	++++
118c	 Enantiómero único	++++
118d	 Enantiómero único	+++
119	 Racemato	++
119b	 Enantiómero único	++++

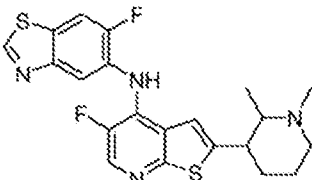
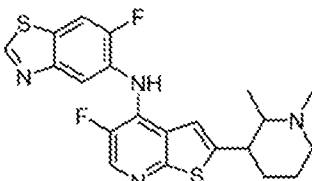
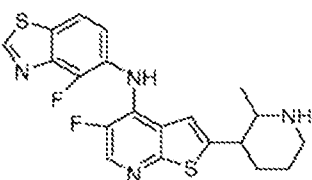
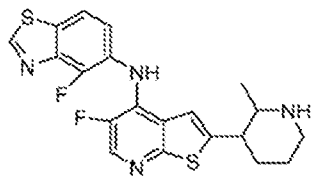
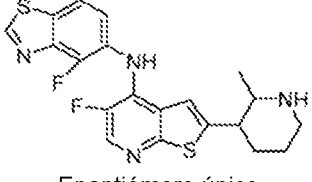
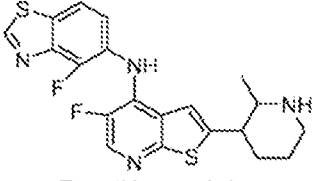
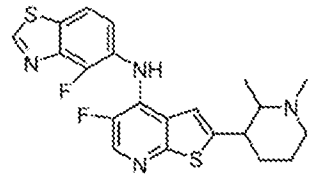
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
119c	 Enantiómero único	++++
119d	 Enantiómero único	+
120	 Racemato	++++
120a	 Enantiómero único	++
120b	 Enantiómero único	++++
120c	 Enantiómero único	++++
120d	 Enantiómero único	+

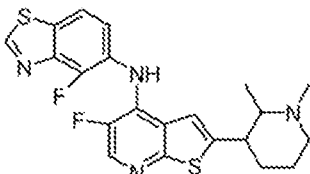
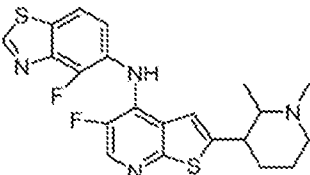
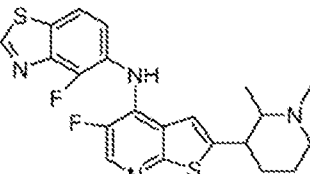
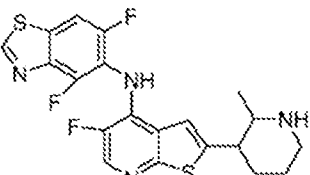
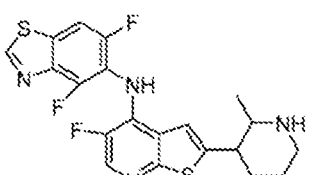
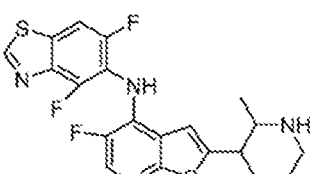
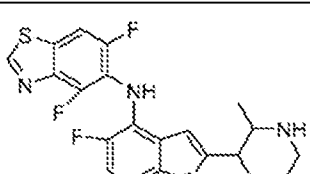
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
121	 Racemato	++++
122a	 Enantiómero único	+
122b	 Enantiómero único	++
122c	 Enantiómero único	+++
122d	 Enantiómero único	+
123a	 Enantiómero único	+
123b	 Enantiómero único	+

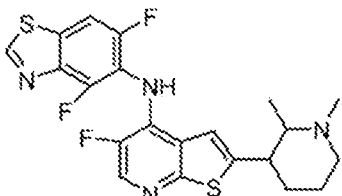
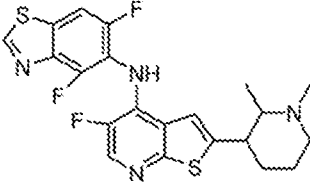
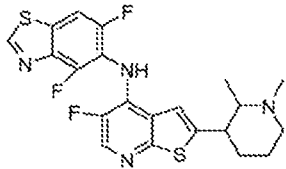
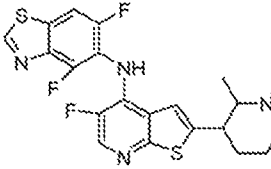
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
123c	 Enantiómero único	+
123d	 Enantiómero único	++
124a	 Enantiómero único	+
124b	 Enantiómero único	++++
124c	 Enantiómero único	++++
124d	 Enantiómero único	+
125a	 Enantiómero único	+

(Continuación)

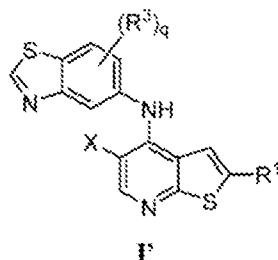
Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
125b	 Enantiómero único	+++
125c	 Enantiómero único	++++
125d	 Enantiómero único	+
126a	 Enantiómero único	++++
126b	 Enantiómero único	++++
126c	 Enantiómero único	++++
126d	 Enantiómero único	+++

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
127a	 Enantiómero único	++
127b	 Enantiómero único	++++
127c	 Enantiómero único	++++
127d	 Enantiómero único	+++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I':



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
en la que:

R^1 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 7 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que R^1 está sustituido con $(R^2)_p$;

cada R^2 es independientemente halógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, un anillo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o

dos grupos R en un átomo de nitrógeno, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^3 es independientemente halógeno, CN , $-N(R)_2$, $-OR$ o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

X es hidrógeno o halógeno;

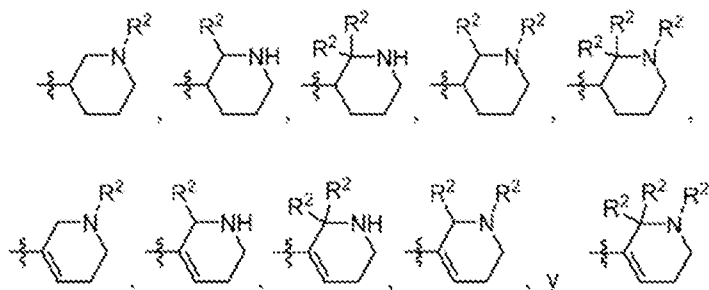
p es 0-4; y

q es 0-4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que R^1 está sustituido con $(R^2)_p$

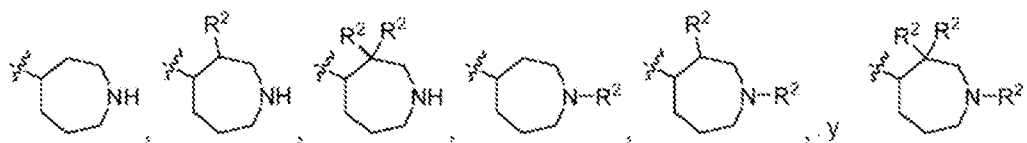
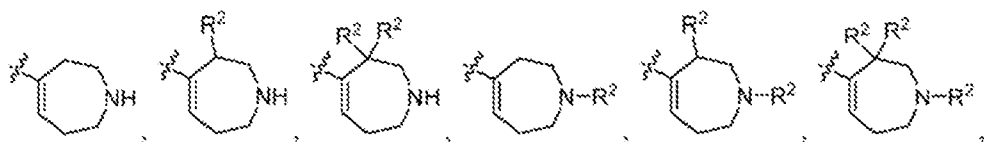
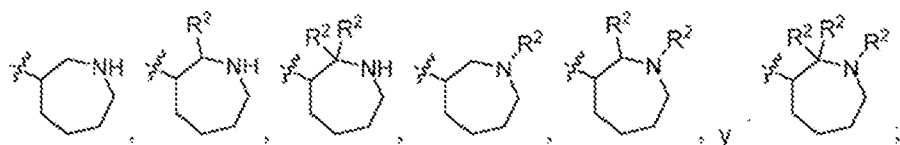
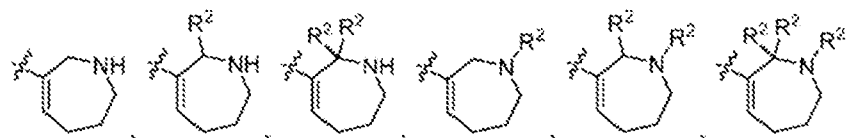
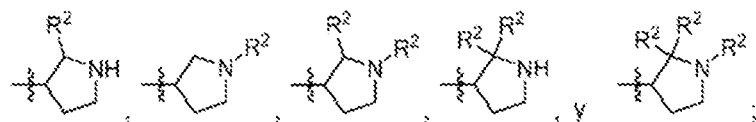
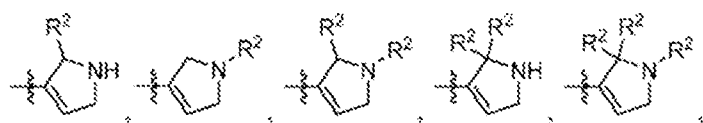
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^1 se selecciona de:

(a)



o

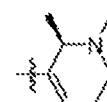
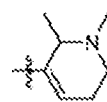
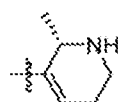
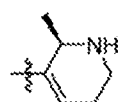
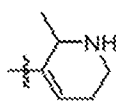
(b)



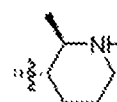
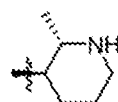
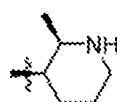
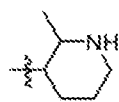
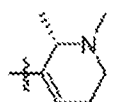
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R^2 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona de

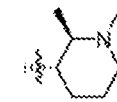
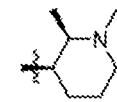
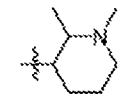
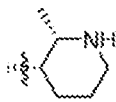
5



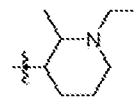
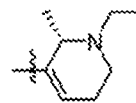
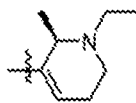
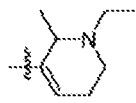
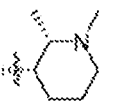
10



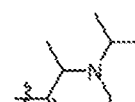
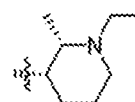
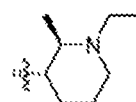
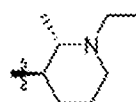
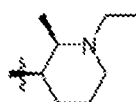
15



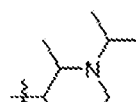
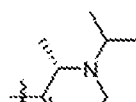
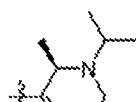
20



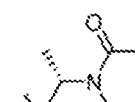
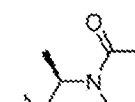
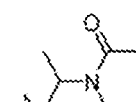
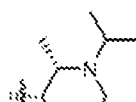
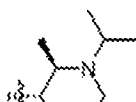
25



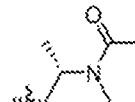
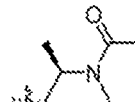
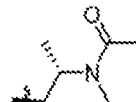
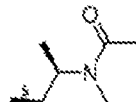
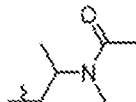
30



35



40



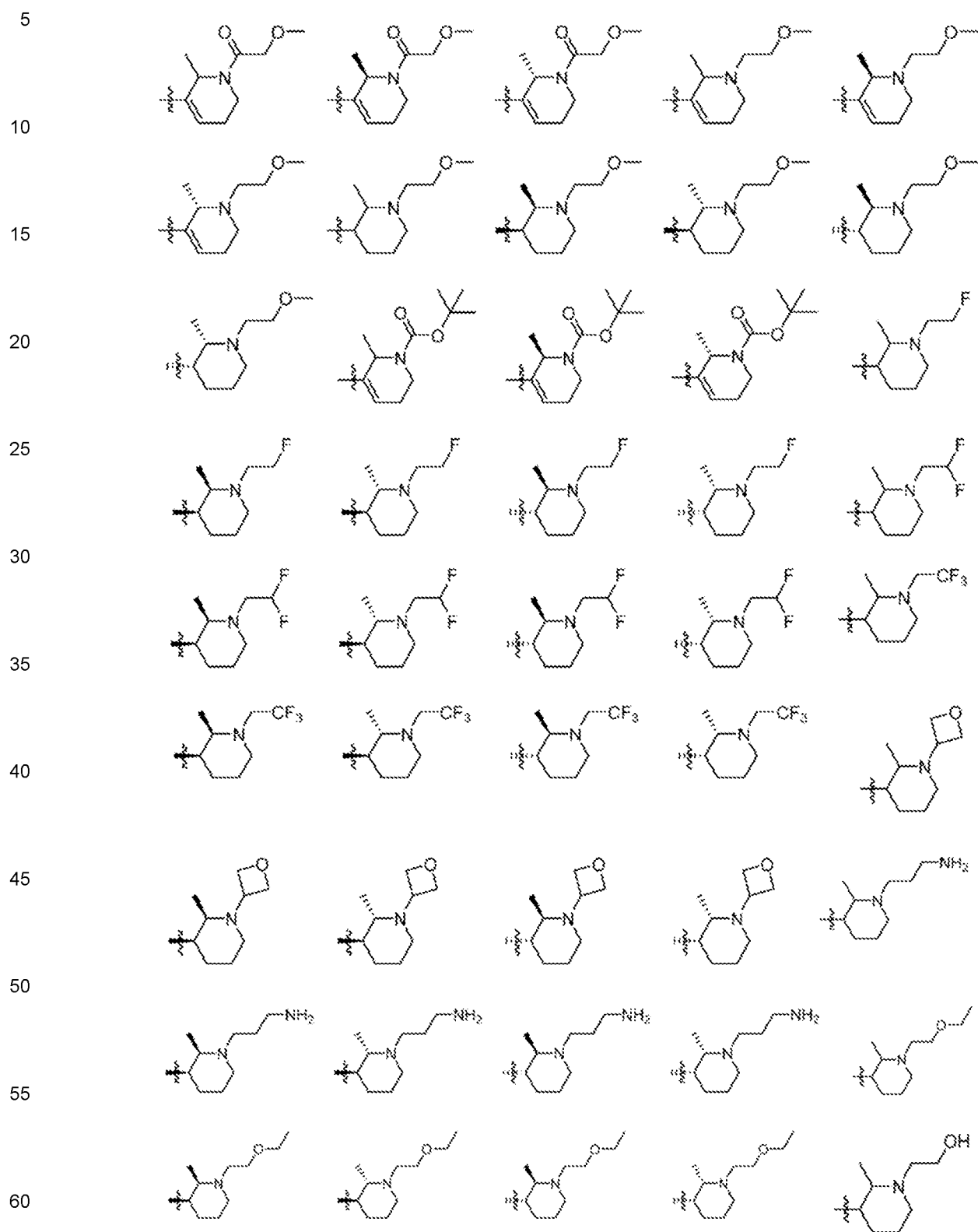
45

50

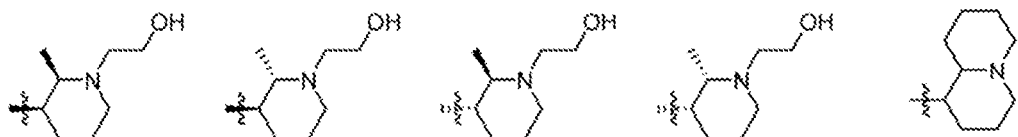
55

60

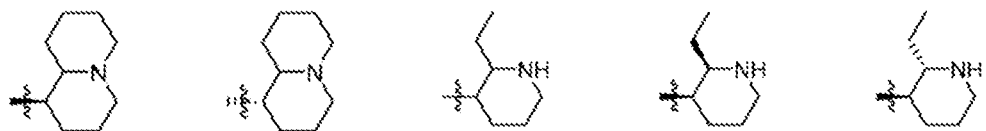
65



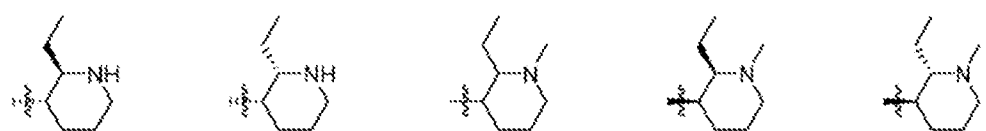
5



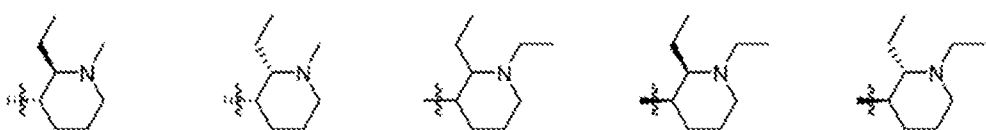
10



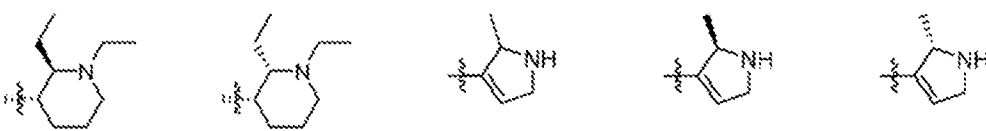
15



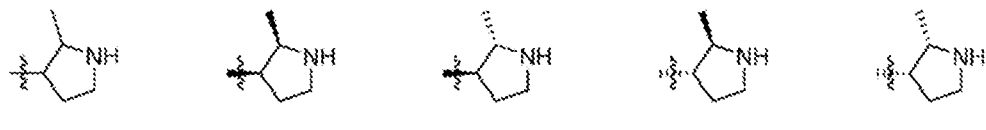
20



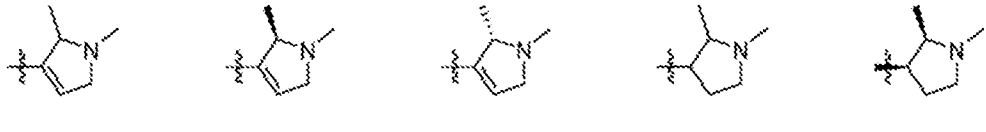
25



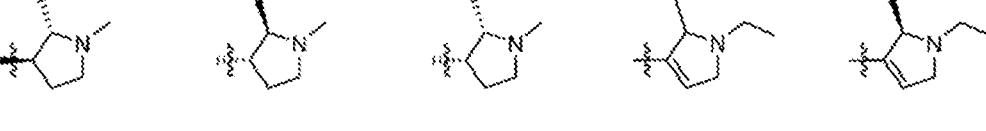
30



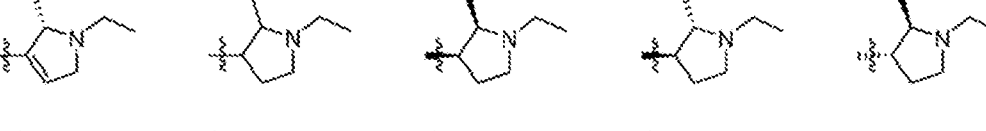
35



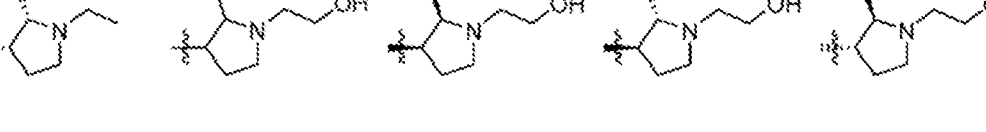
40



45



50



55



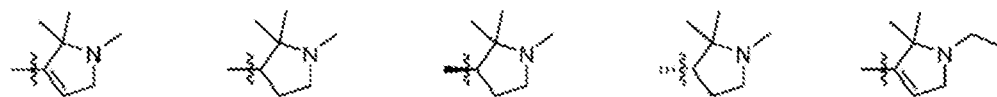
60

65

5



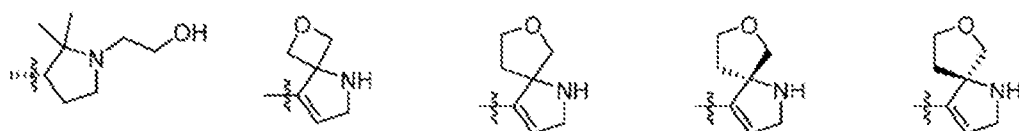
10



15



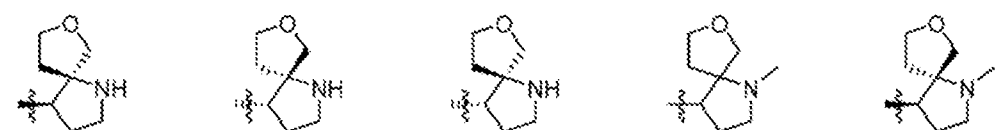
20



25



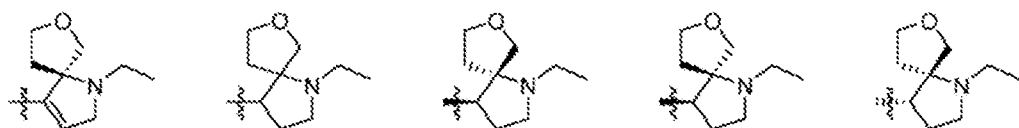
30



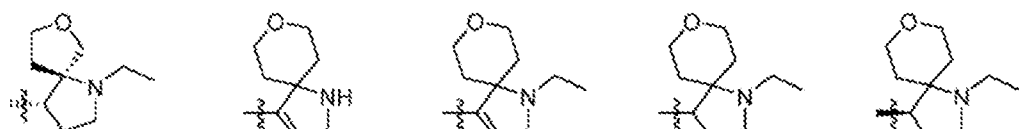
35



40



45



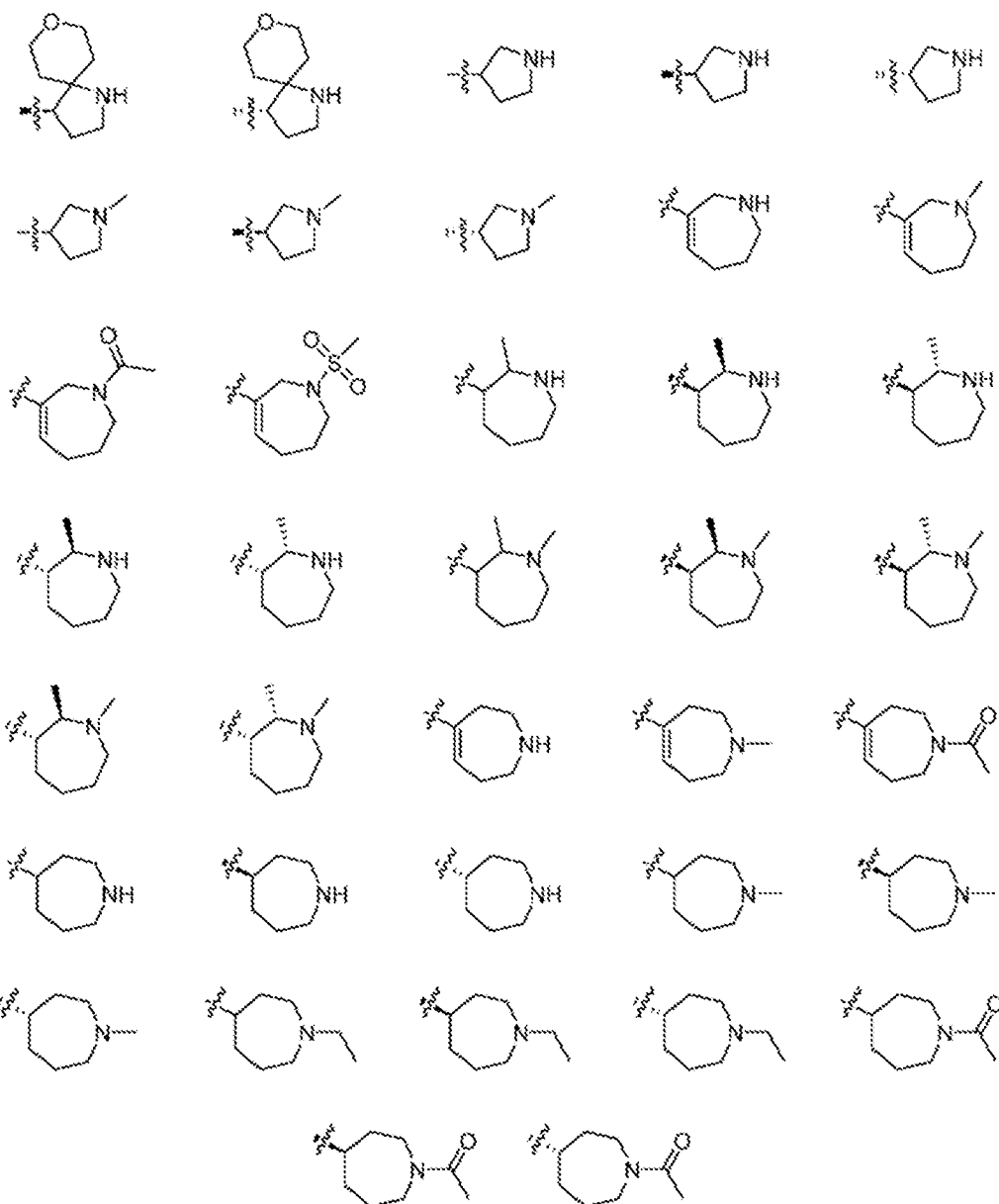
50



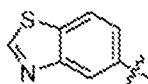
55

60

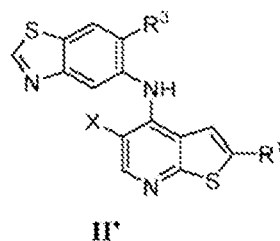
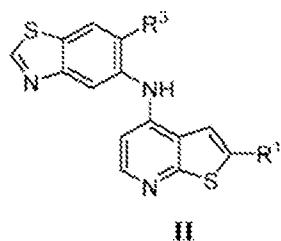
65



6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^3 es

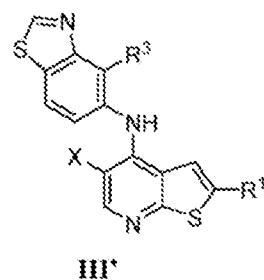
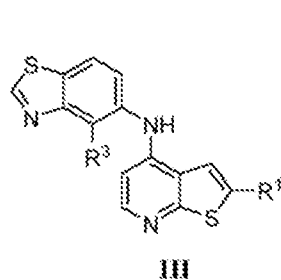


7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el compuesto es de Fórmula II o II':



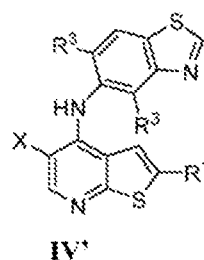
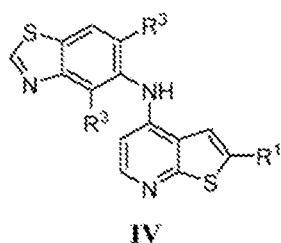
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el compuesto es de Fórmula III o III':



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

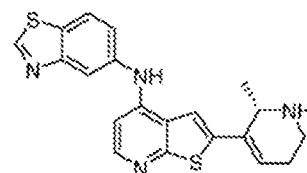
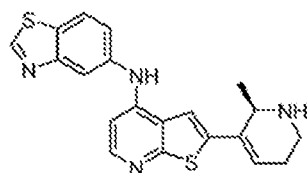
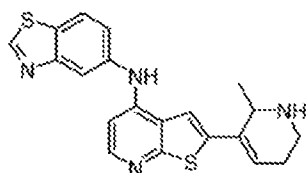
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el compuesto es de Fórmula IV o IV':



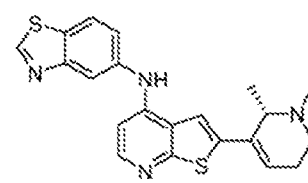
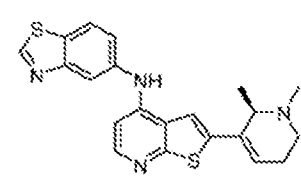
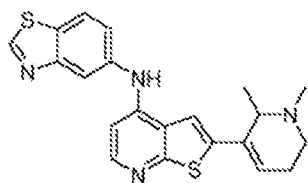
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 7-9, en el que R³ es halógeno.

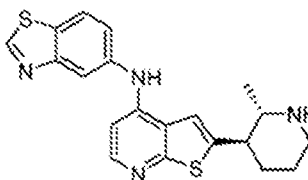
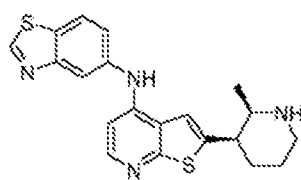
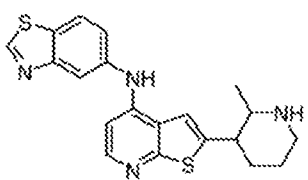
11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:



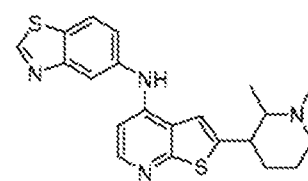
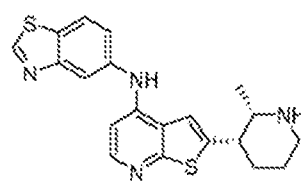
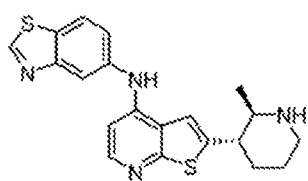
5



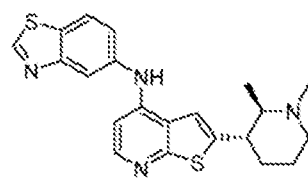
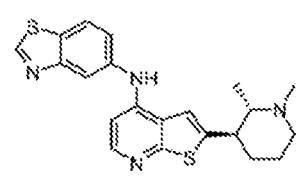
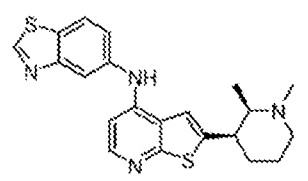
10



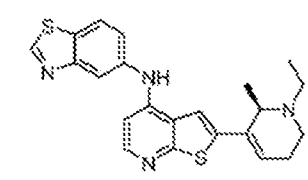
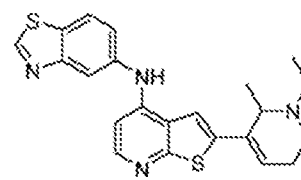
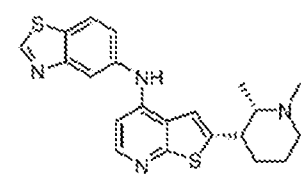
15



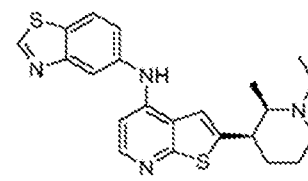
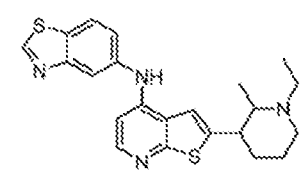
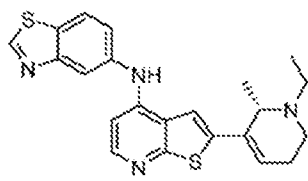
20



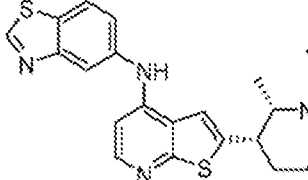
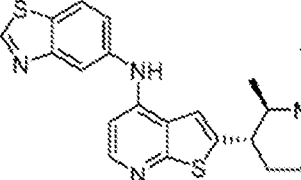
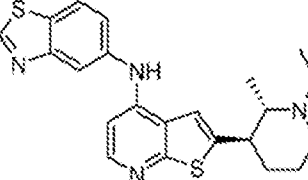
25



30



35



40



45



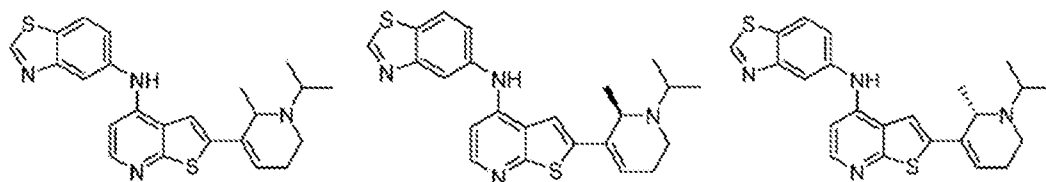
50

55

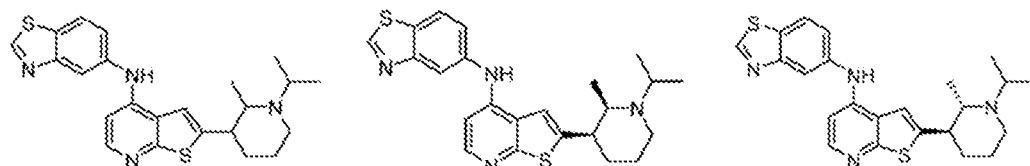
60

65

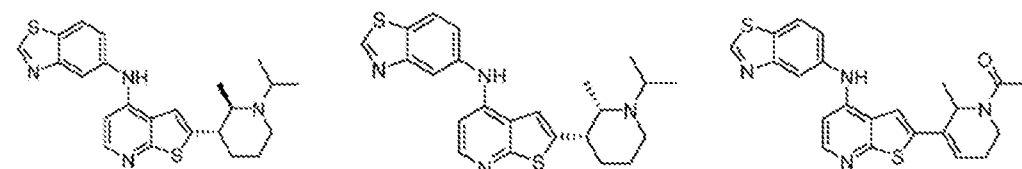
5



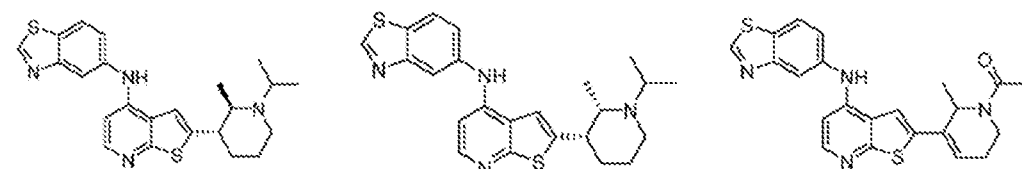
10



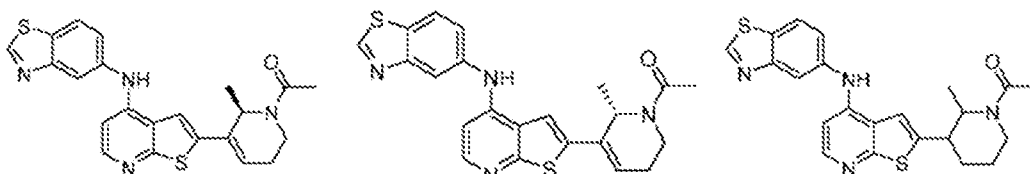
15



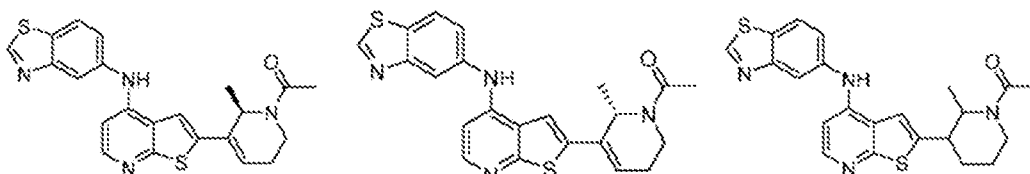
20



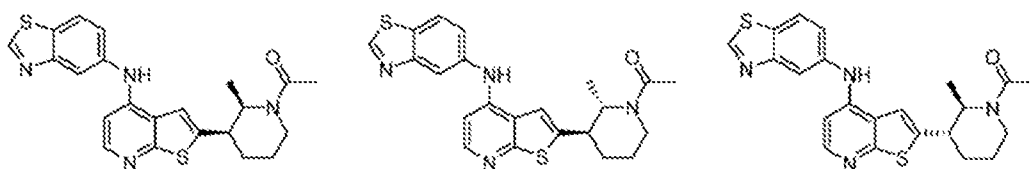
25



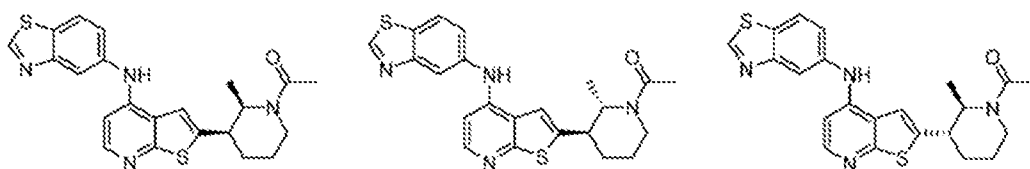
30



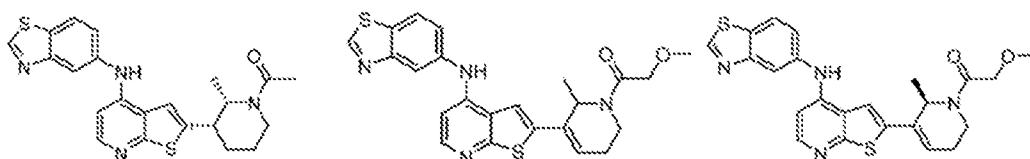
35



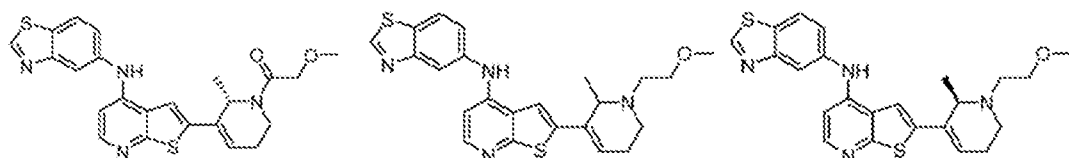
40



45



50

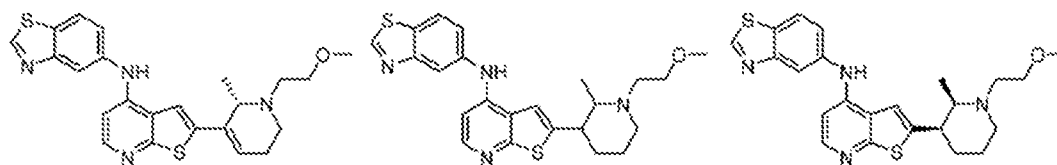


55

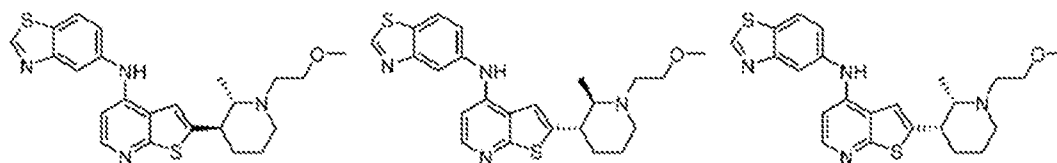
60

65

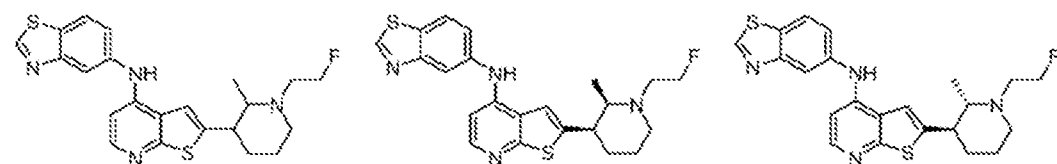
5



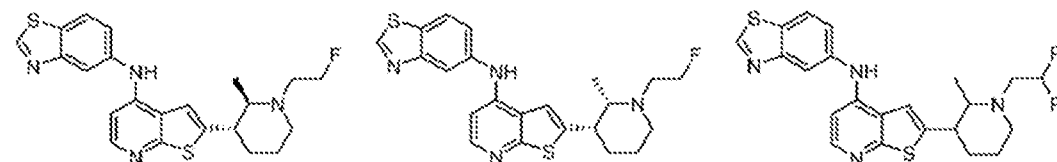
10



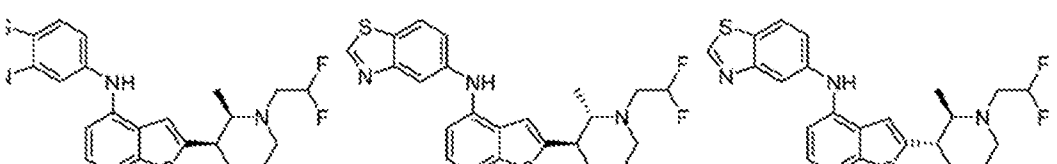
15



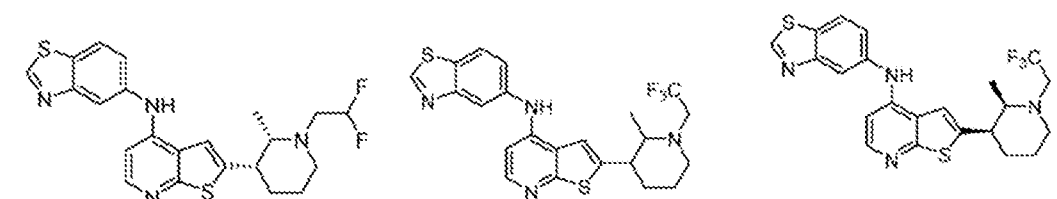
20



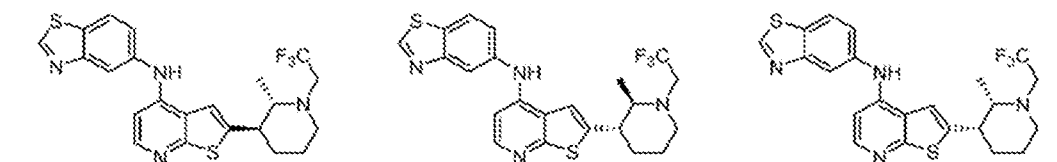
25



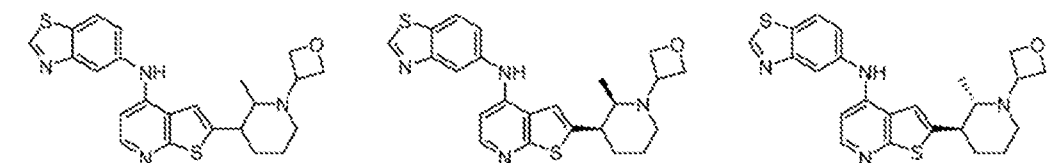
30



35



40



45



50

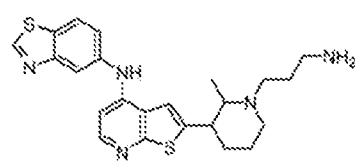
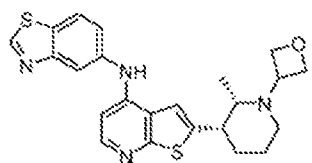
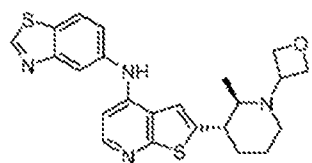


55

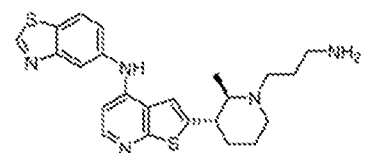
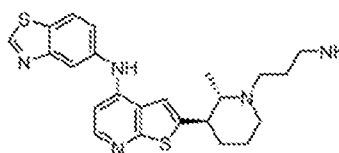
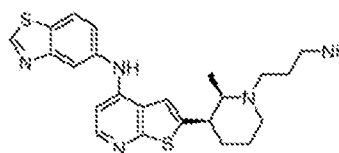
60

65

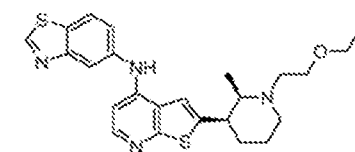
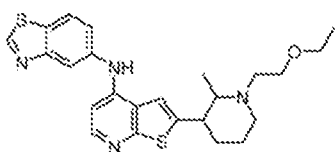
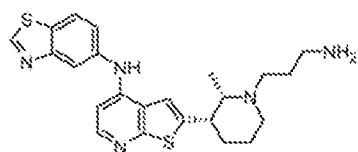
5



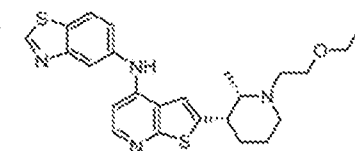
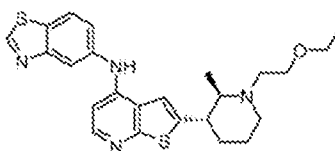
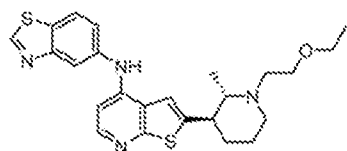
10



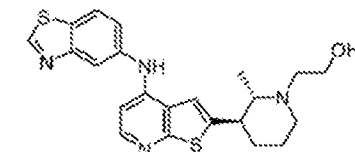
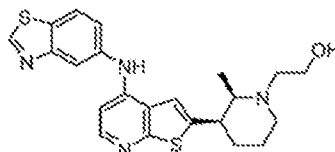
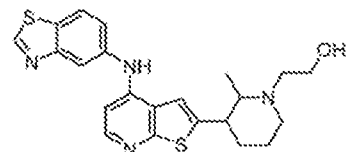
15



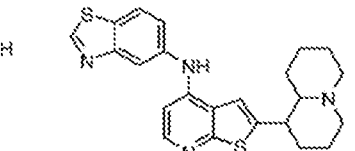
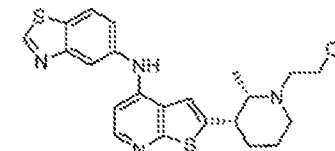
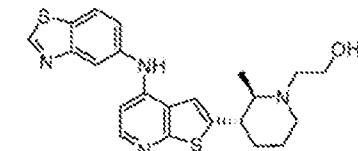
20



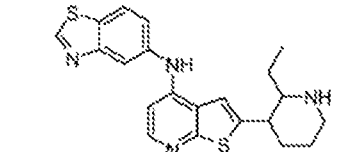
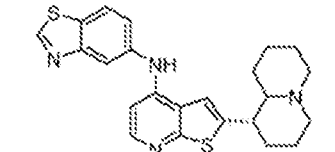
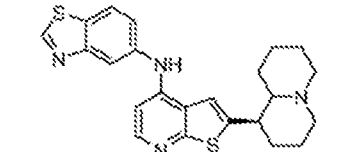
25



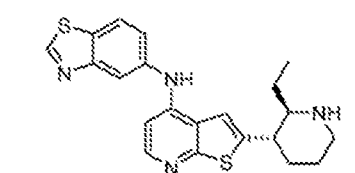
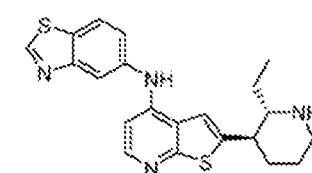
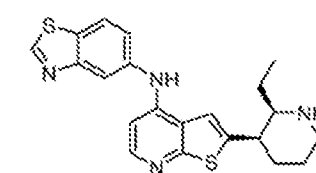
30



35



40



45



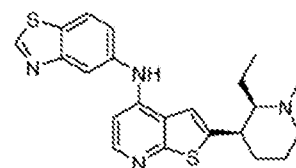
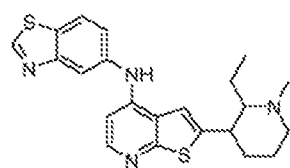
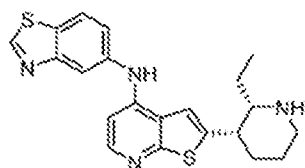
50

55

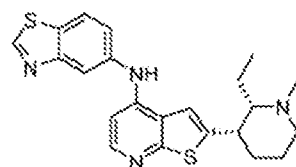
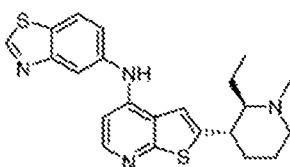
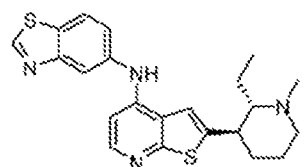
60

65

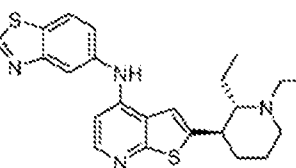
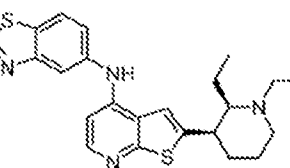
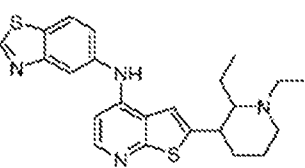
5



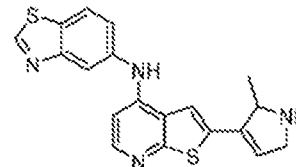
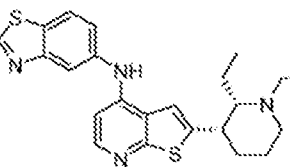
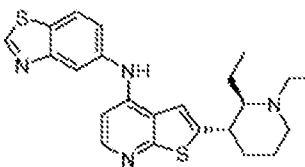
10



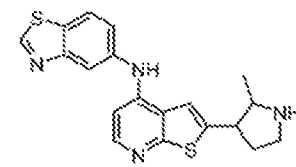
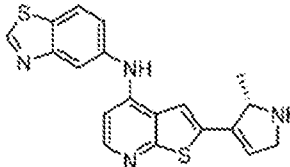
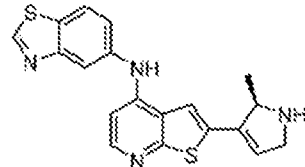
15



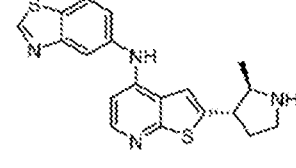
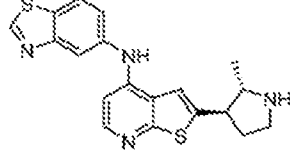
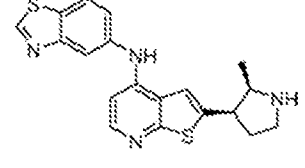
20



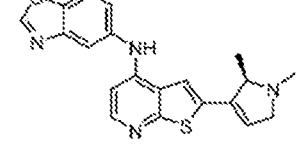
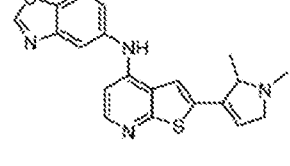
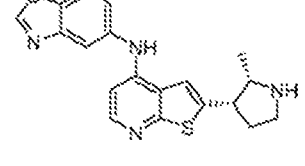
25



30



35



40



45



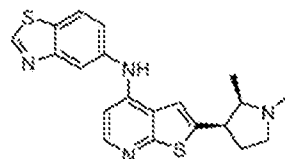
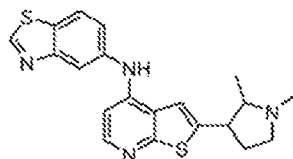
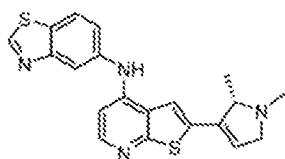
50

55

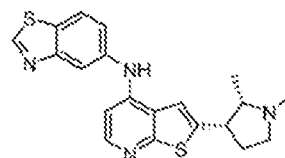
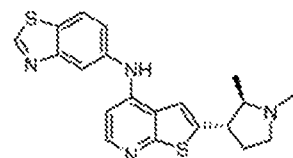
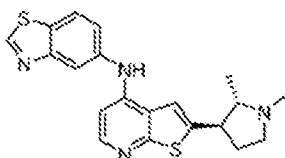
60

65

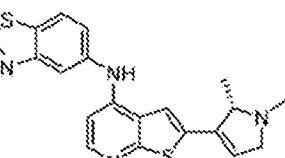
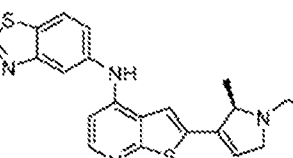
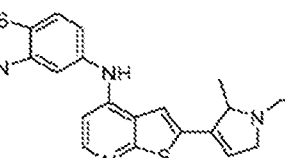
5



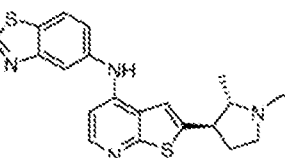
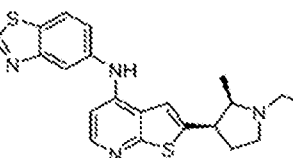
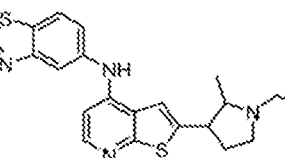
10



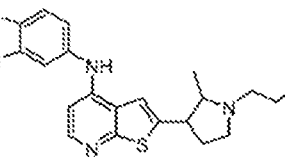
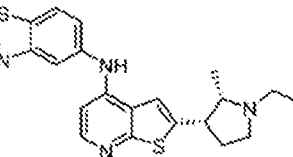
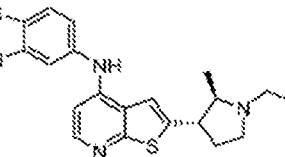
15



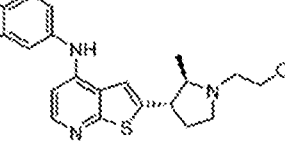
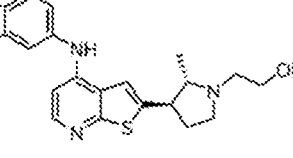
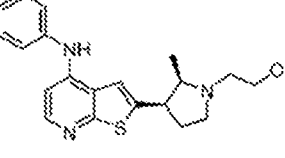
20



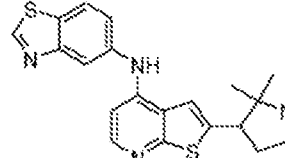
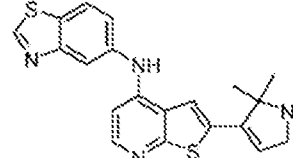
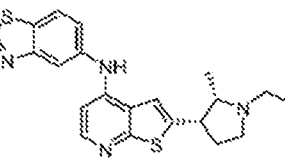
25



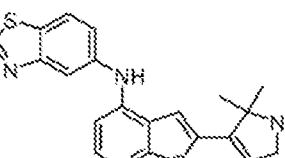
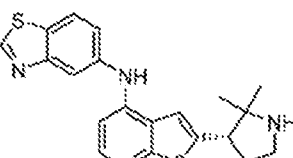
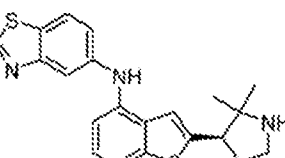
30



35



40



45



50

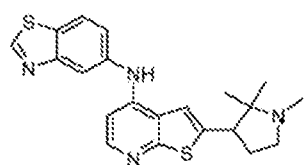


55

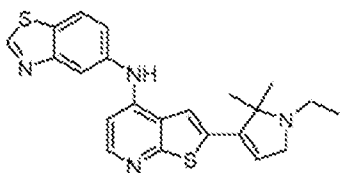
60

65

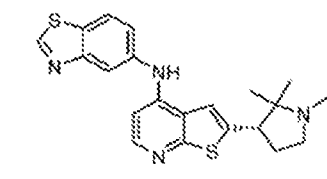
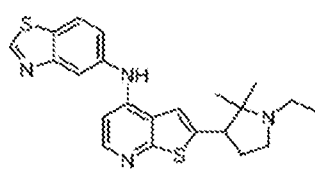
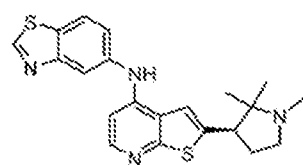
5



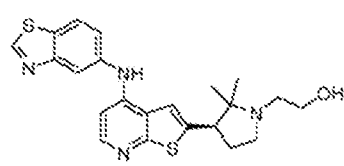
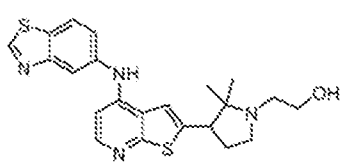
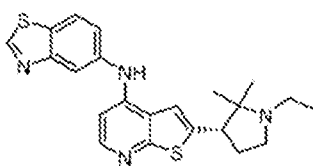
10



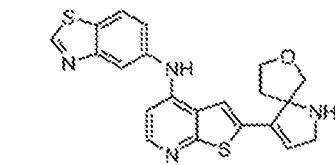
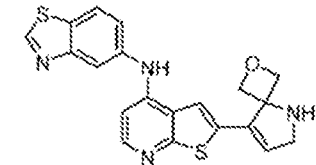
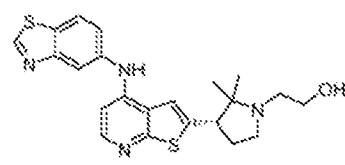
15



20

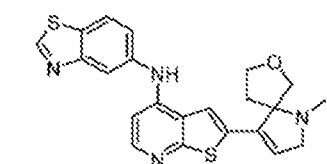
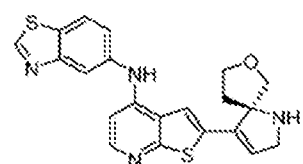
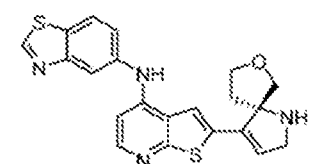


25

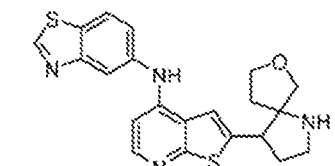
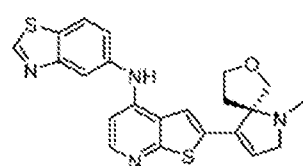
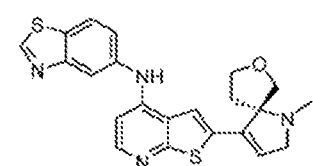


30

35

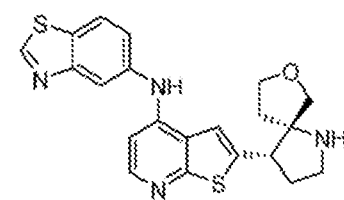
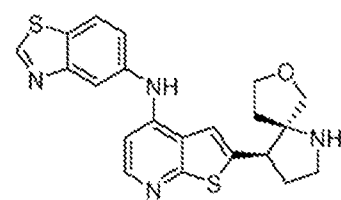
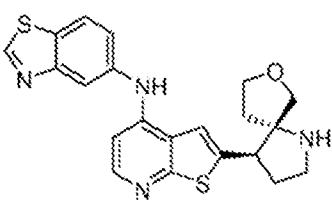


40



45

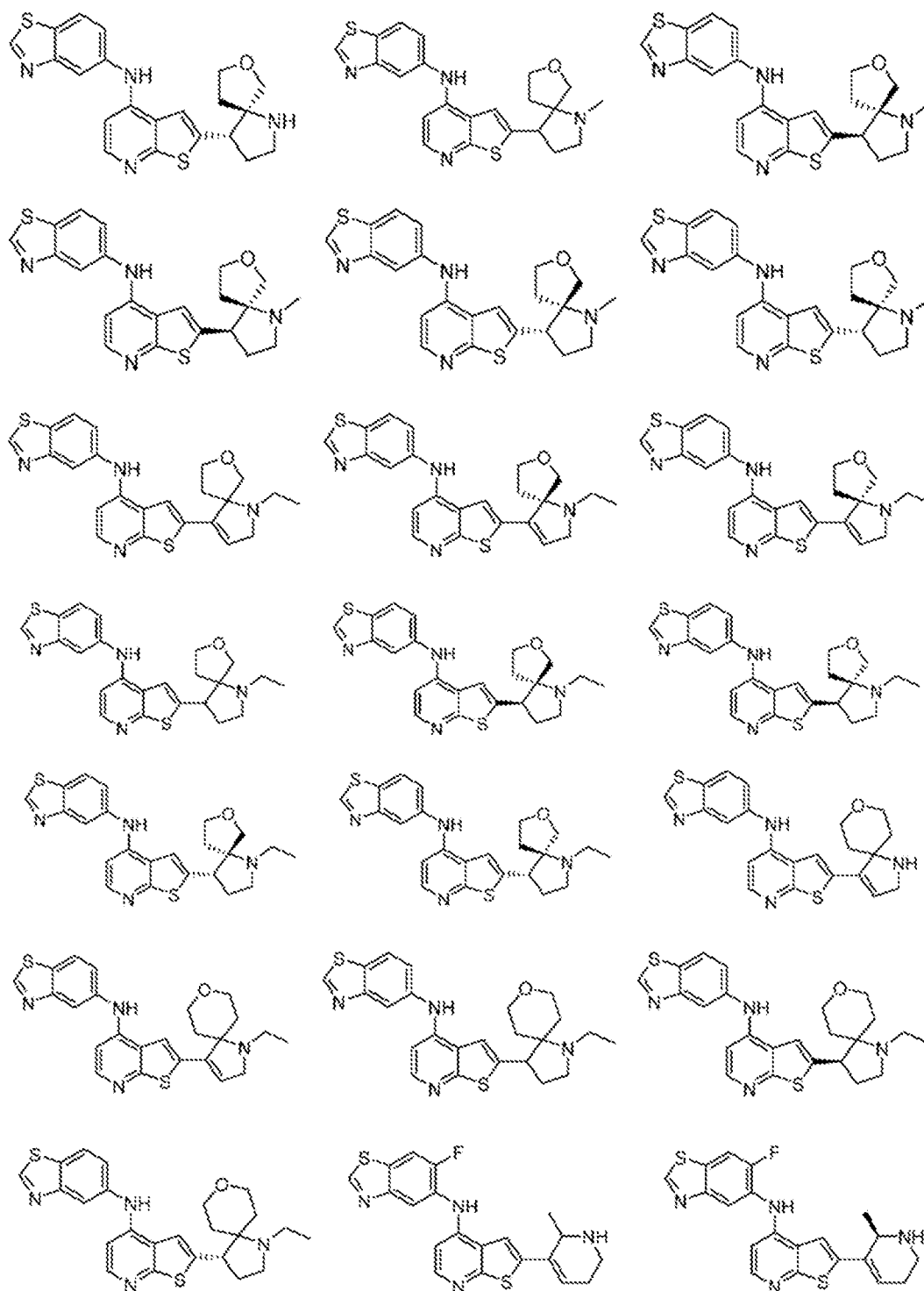
50

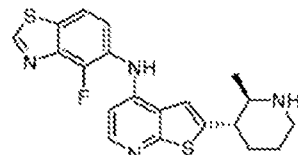
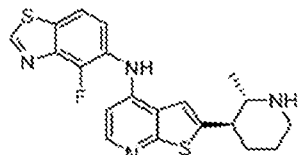
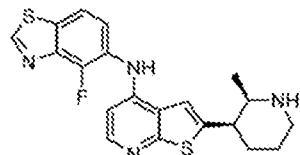
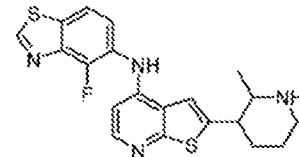
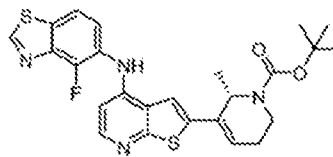
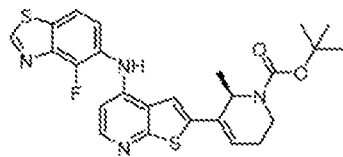
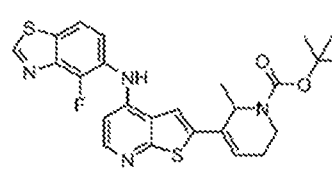
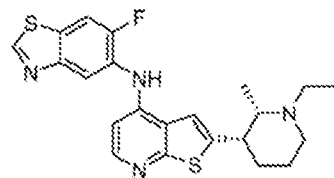
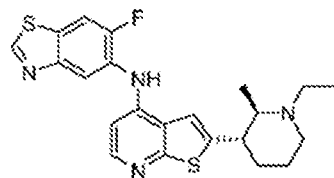
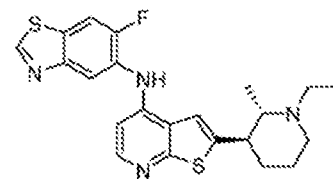
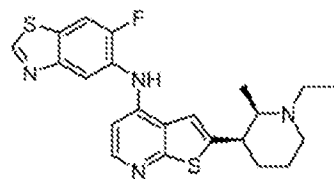
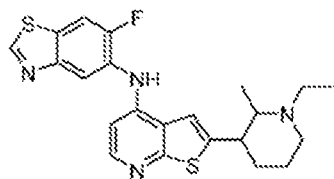
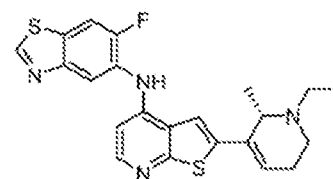
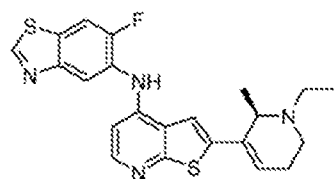
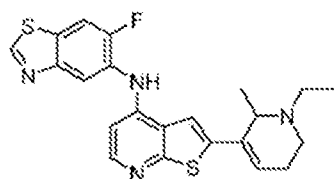
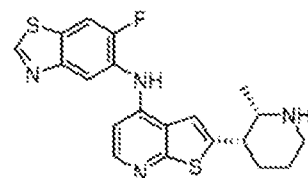
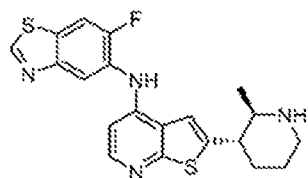
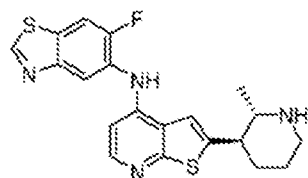
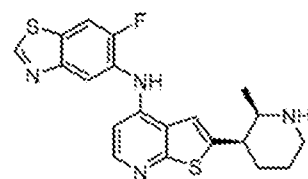
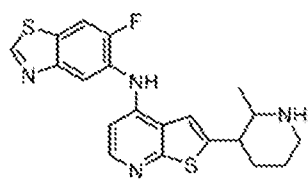
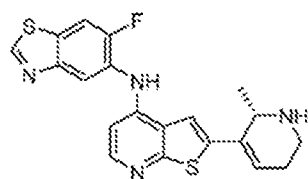


55

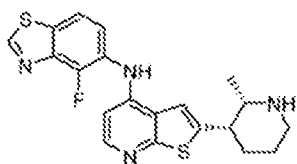
60

65

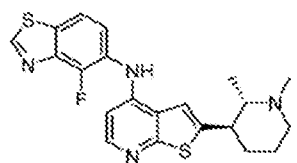




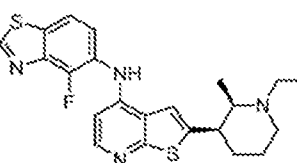
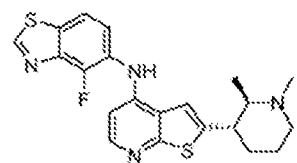
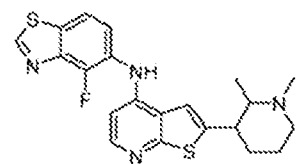
5



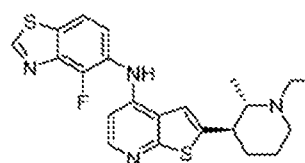
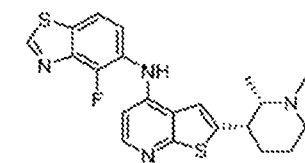
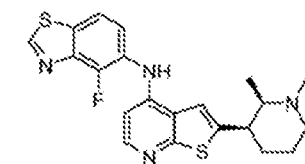
10



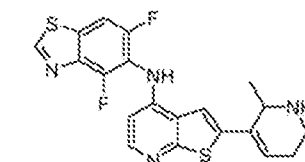
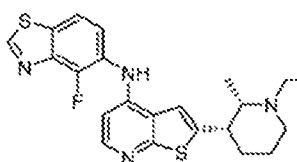
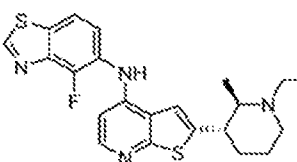
15



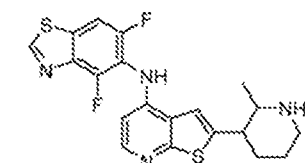
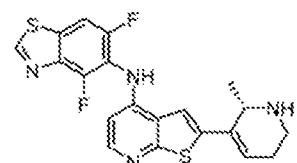
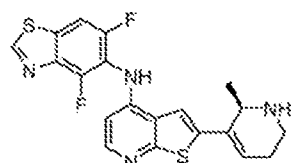
20



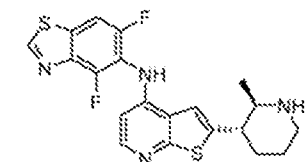
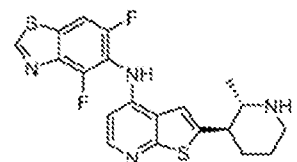
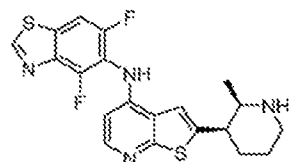
25



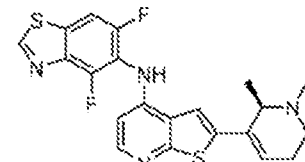
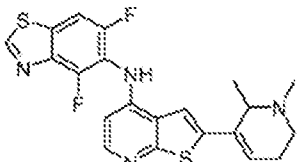
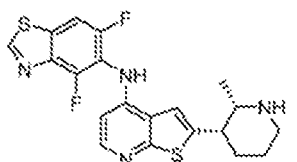
30



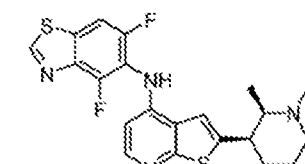
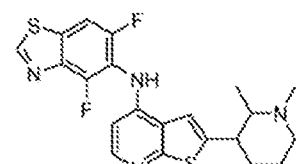
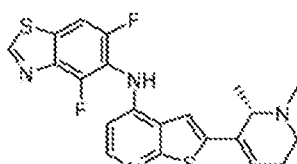
35



40



45



50

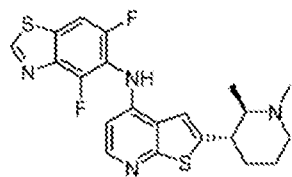


55

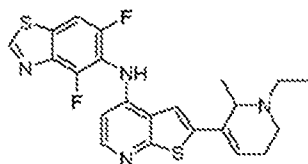
60

65

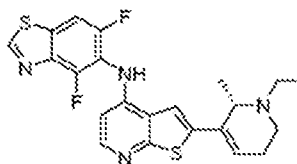
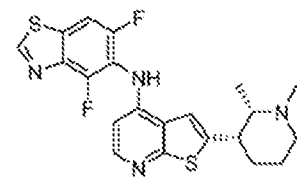
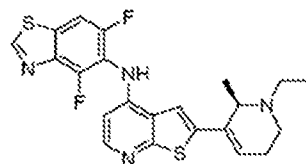
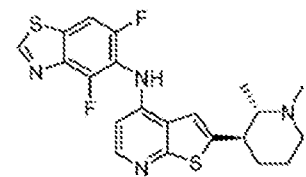
5



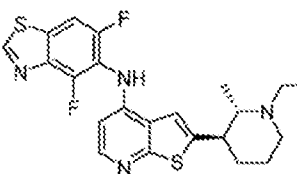
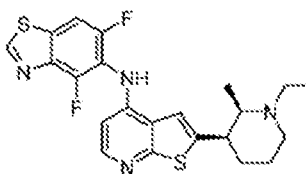
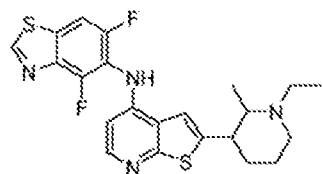
10



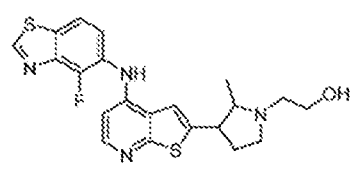
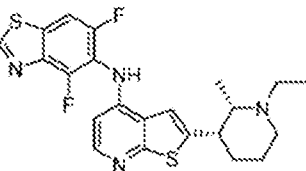
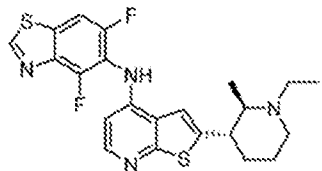
15



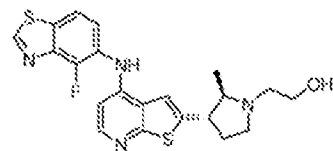
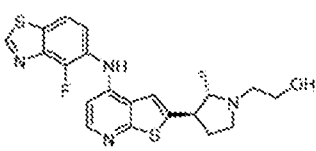
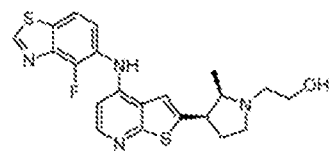
20



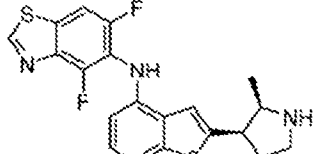
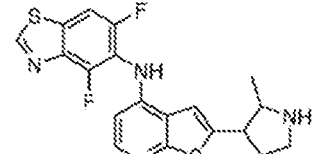
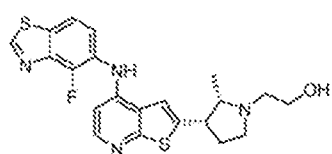
25



30



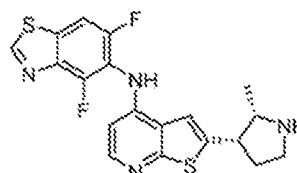
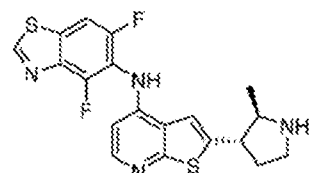
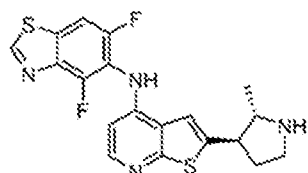
35



40

45

50

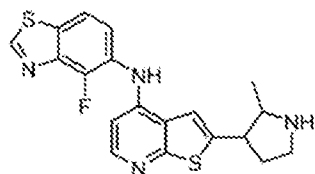


55

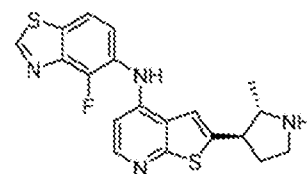
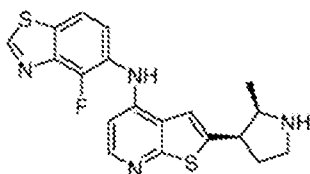
60

65

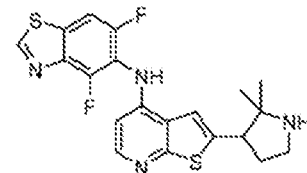
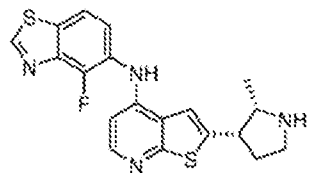
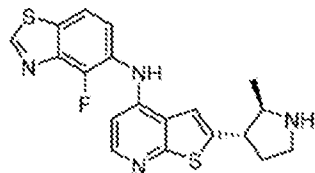
5



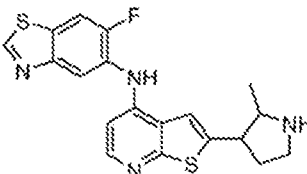
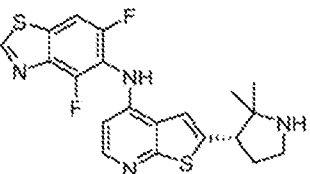
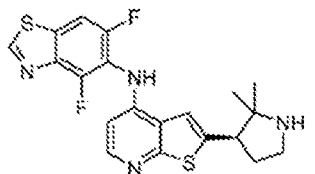
10



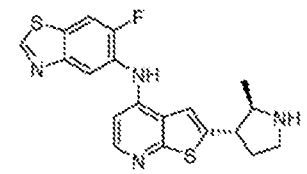
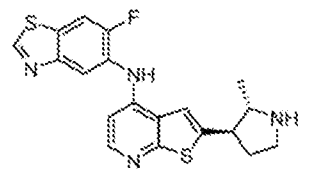
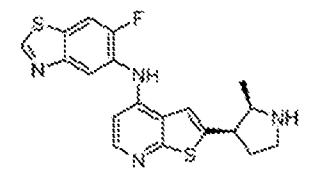
15



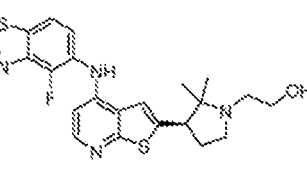
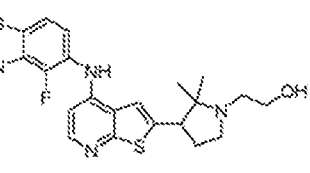
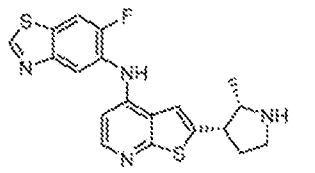
20



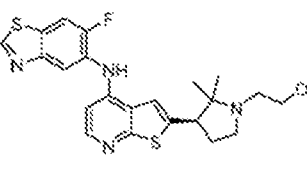
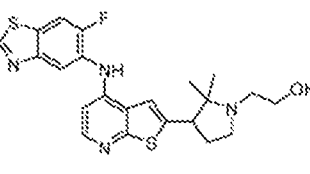
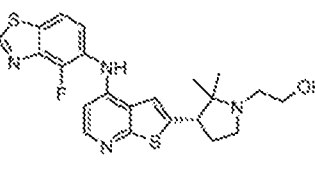
25



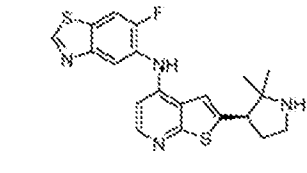
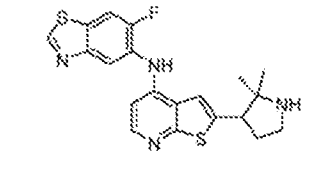
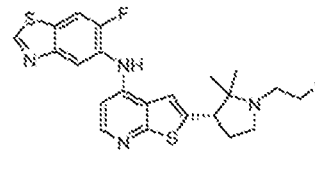
30



40



45



50

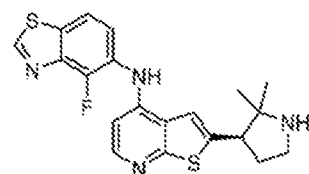
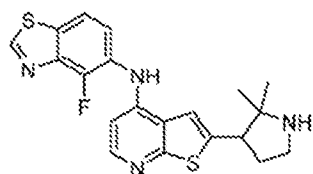
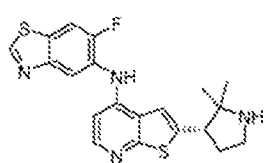


55

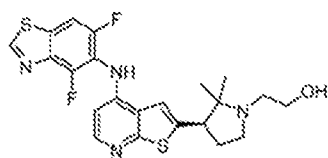
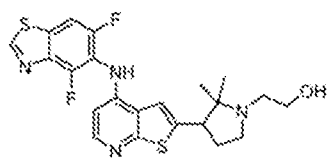
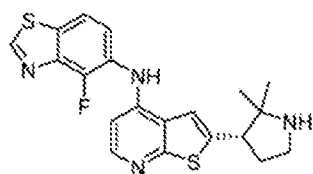
60

65

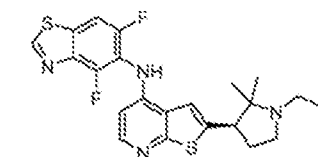
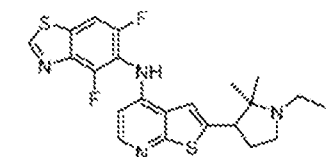
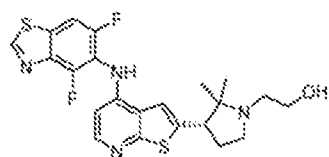
5



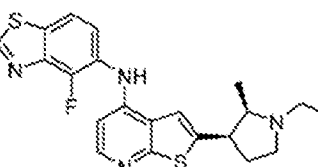
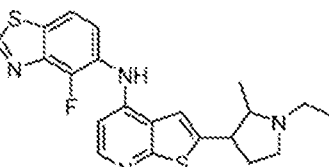
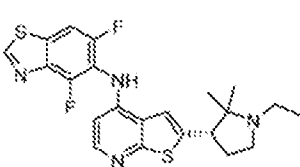
10



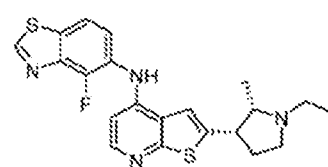
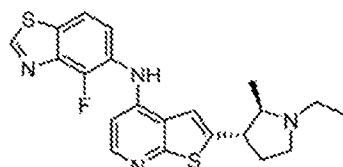
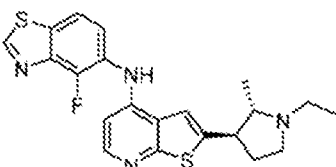
15



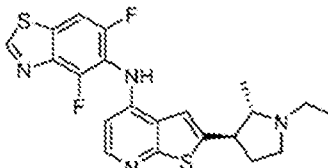
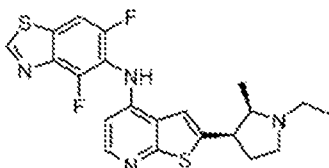
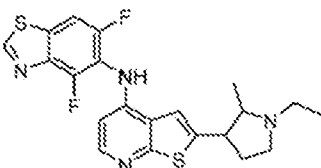
20



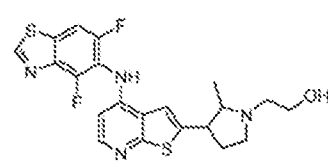
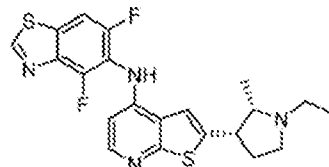
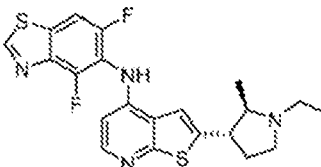
25



30



35



40



45



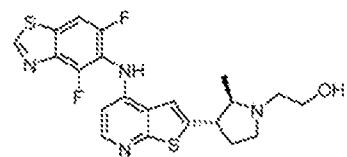
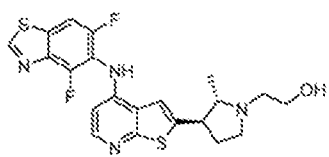
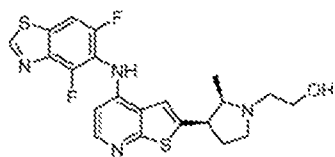
50

55

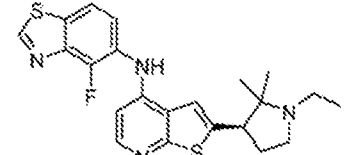
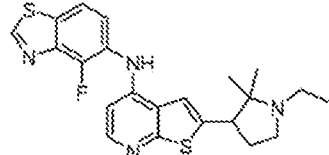
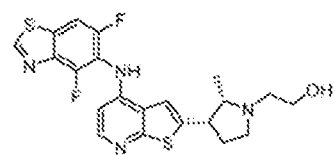
60

65

5

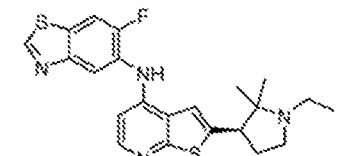
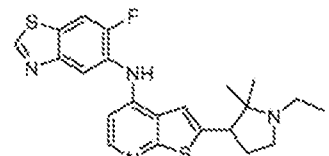
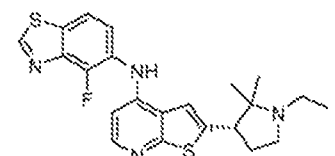


10



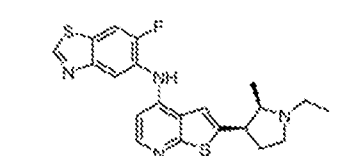
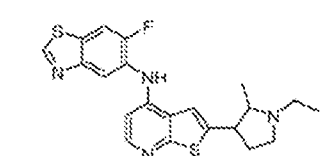
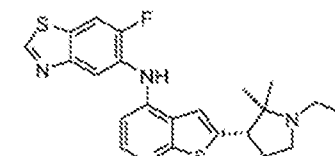
15

20



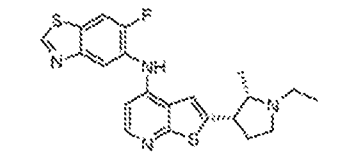
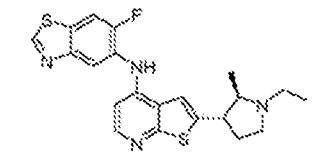
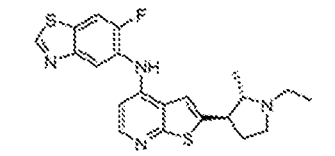
25

30

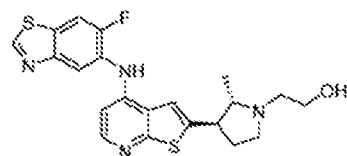
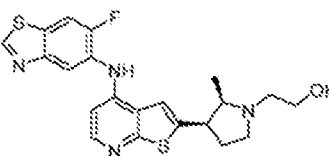
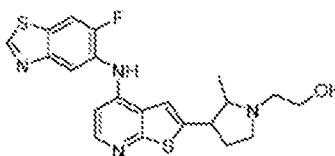


35

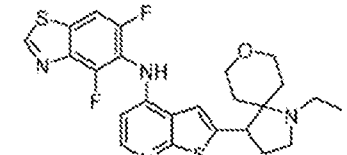
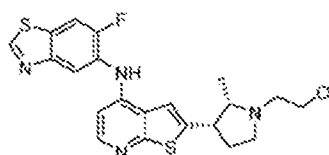
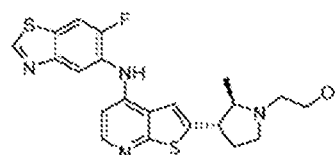
40



45



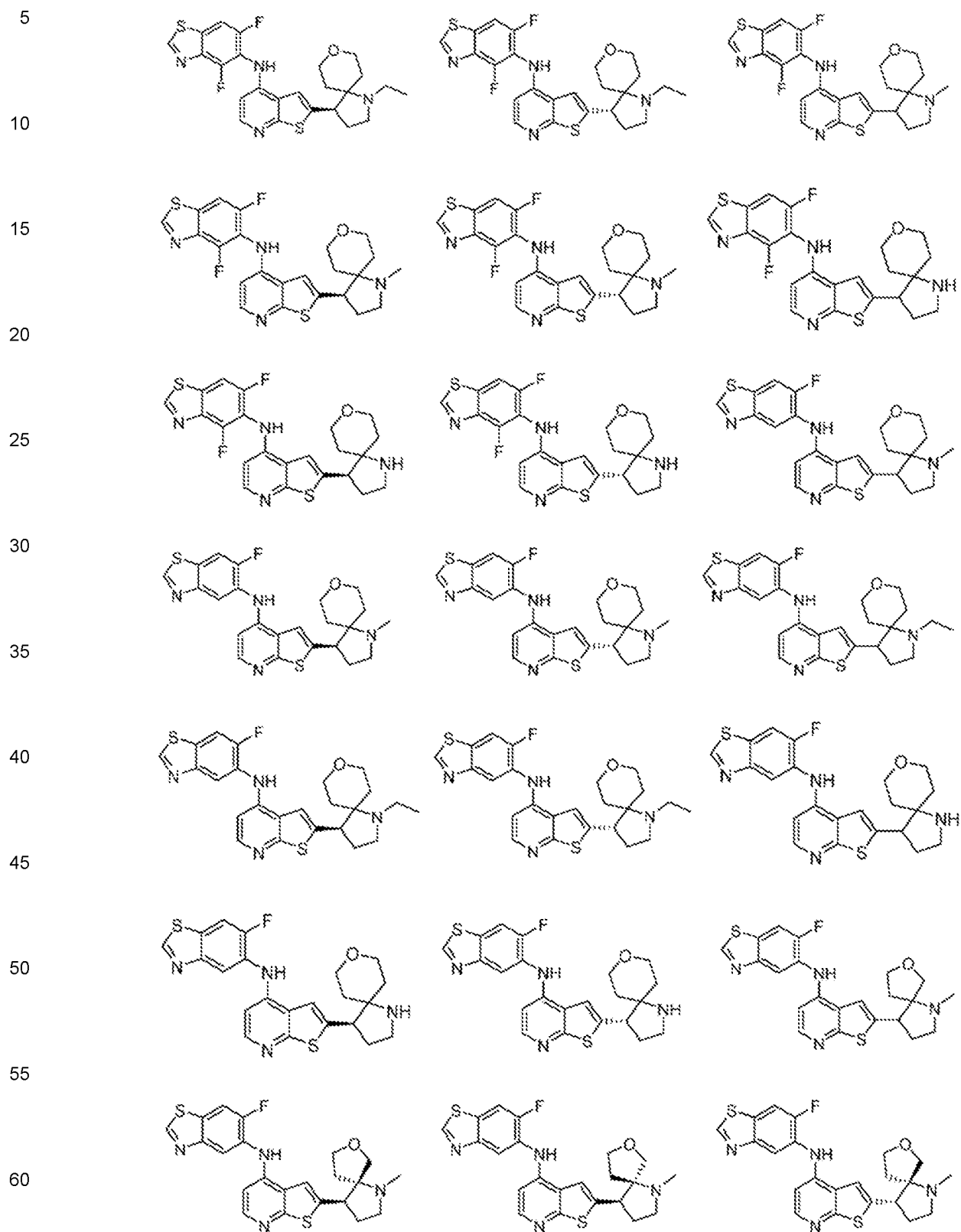
50

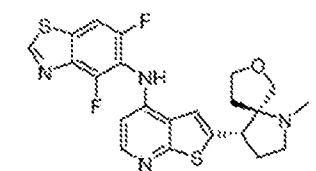
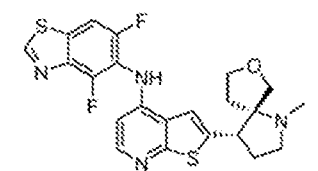
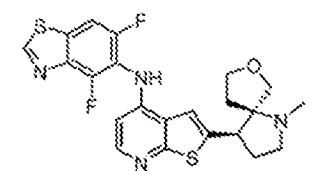
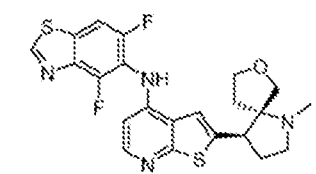
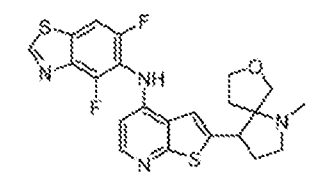
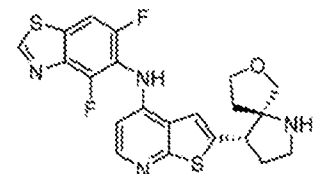
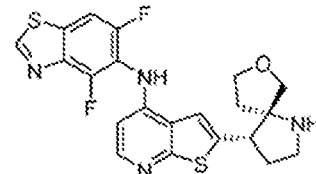
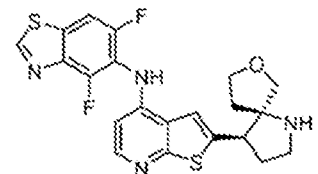
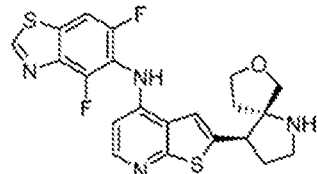
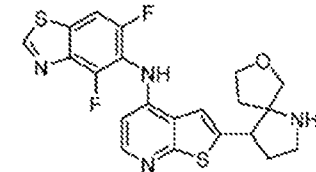
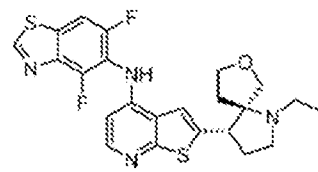
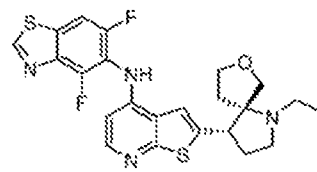
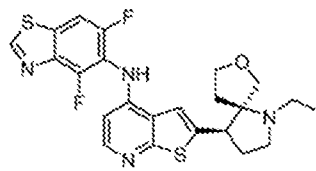
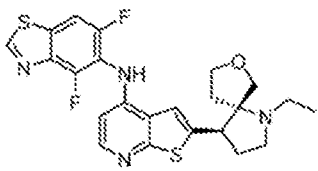
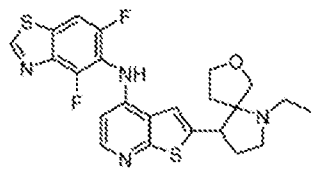
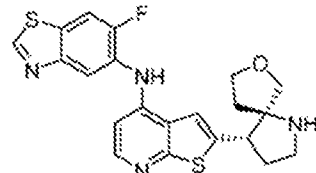
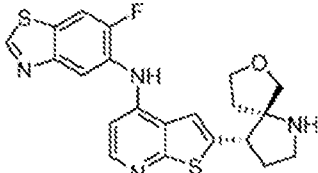
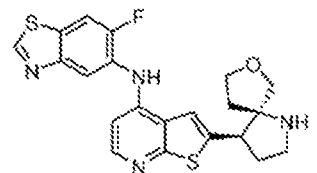
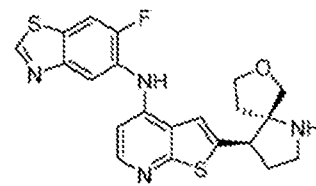
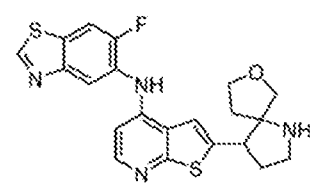
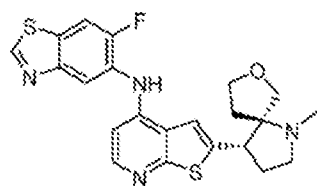


55

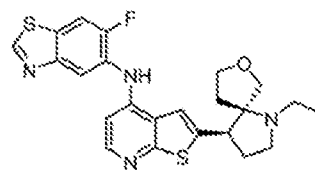
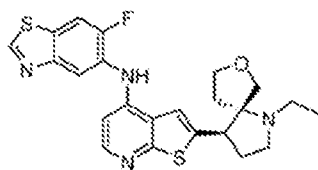
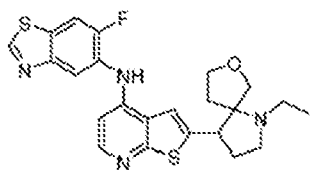
60

65

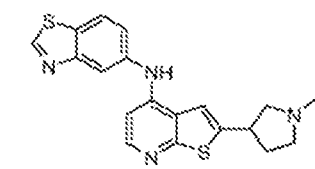
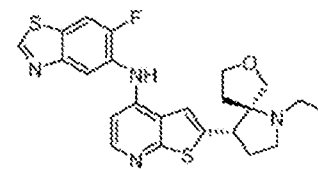
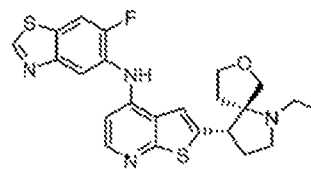




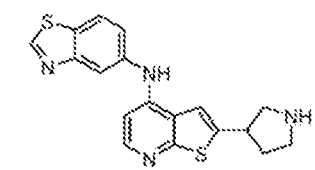
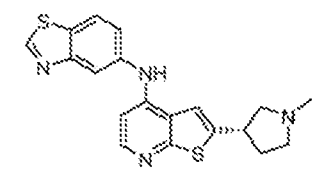
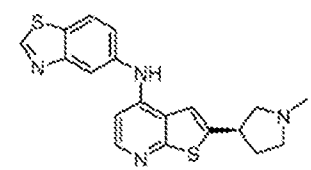
5



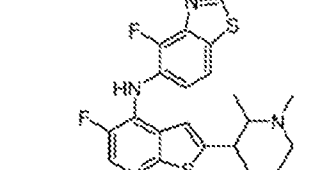
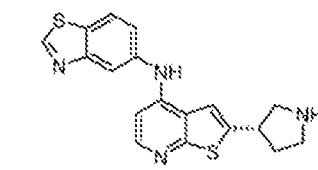
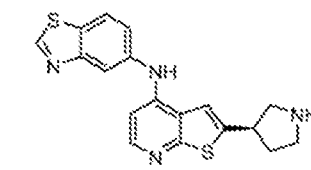
10



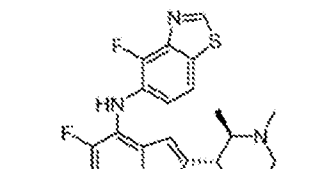
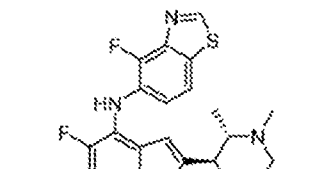
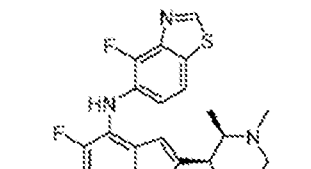
15



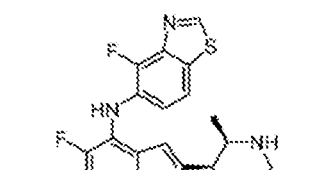
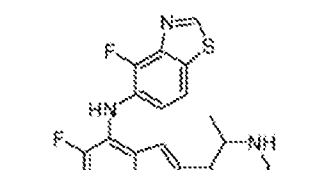
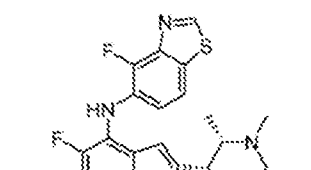
20



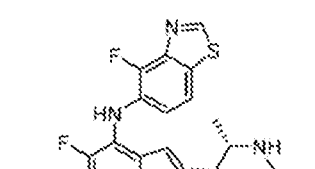
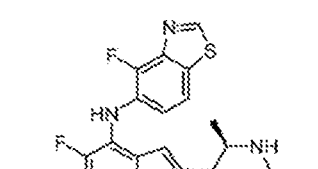
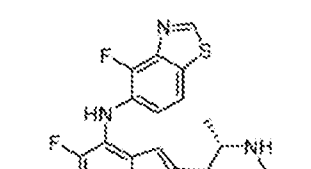
25



30



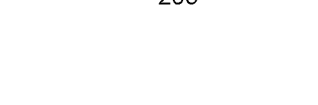
35



40



45



50

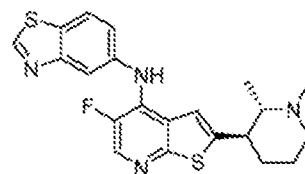
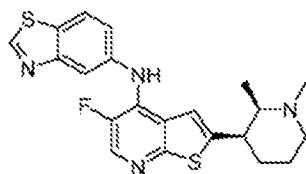
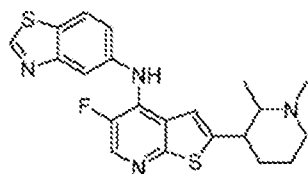


55

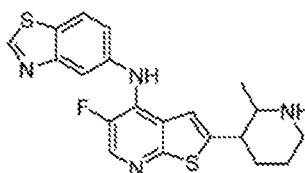
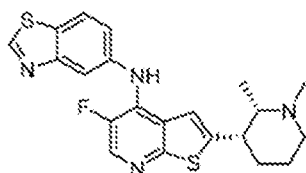
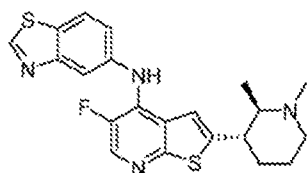
60

65

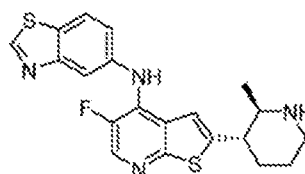
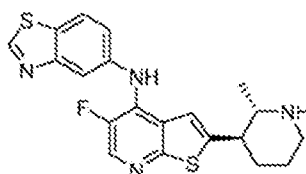
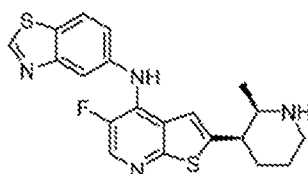
5



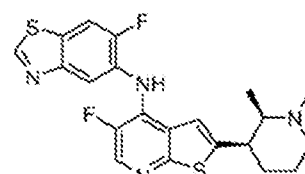
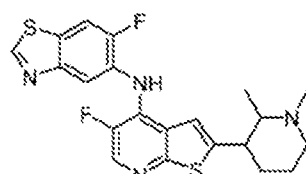
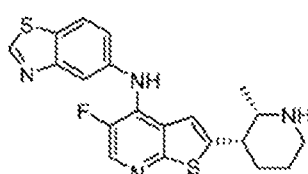
10



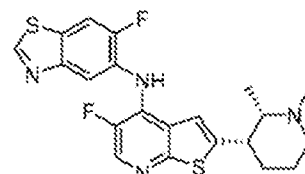
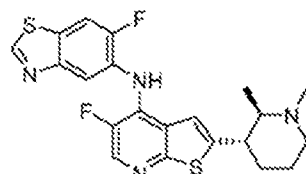
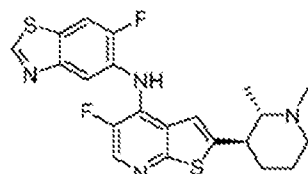
15



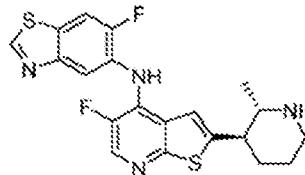
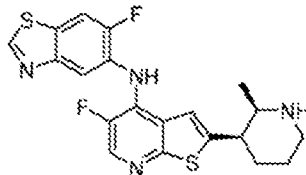
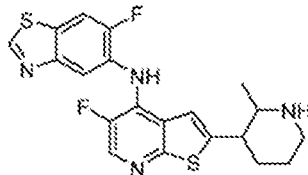
20



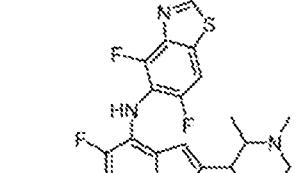
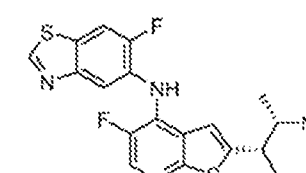
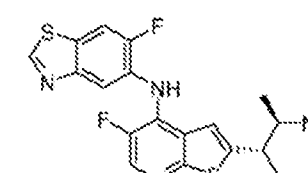
25



35



40



45



50

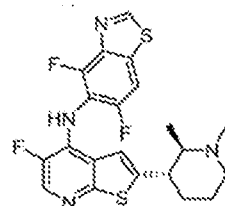
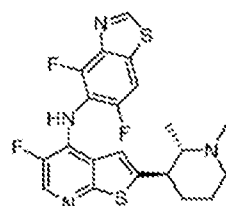
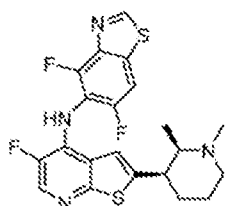


55

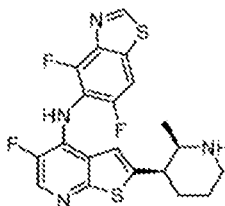
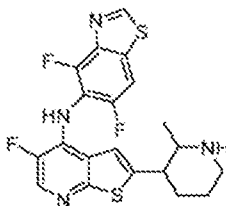
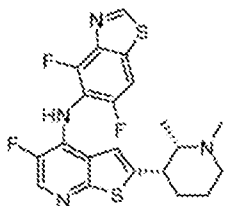
60

65

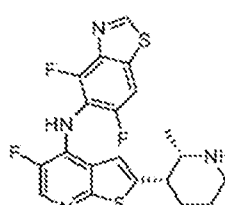
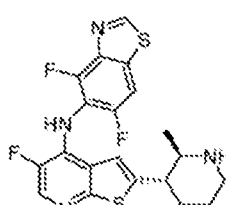
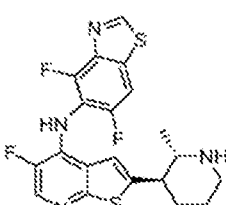
5



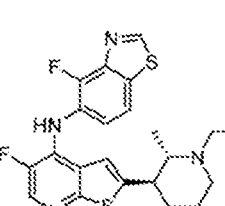
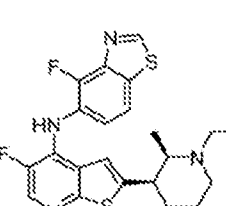
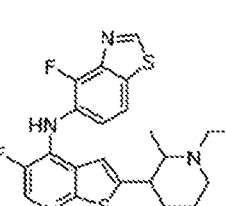
10



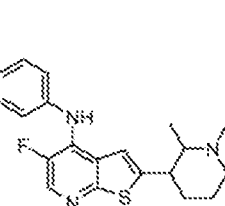
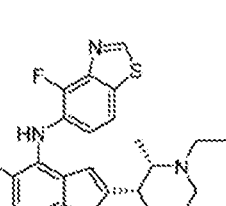
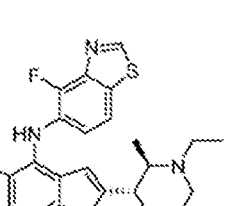
15



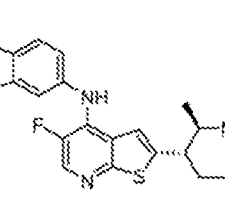
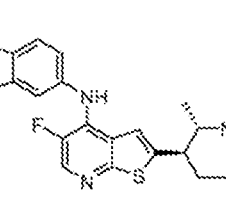
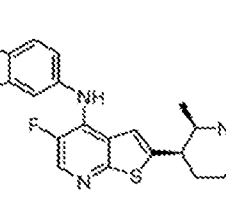
20



25



30



35



40



45



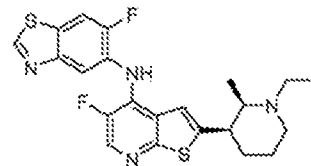
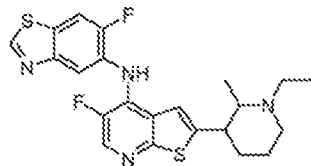
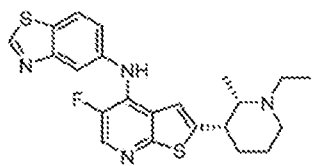
50

55

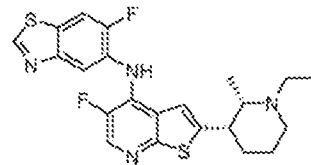
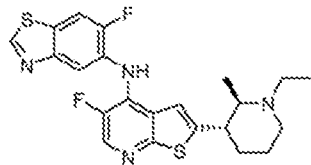
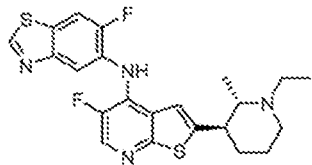
60

65

5

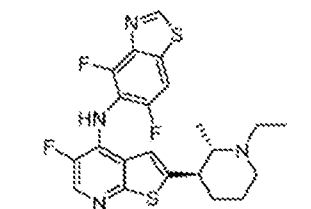
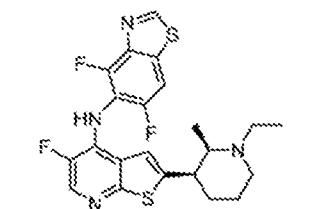
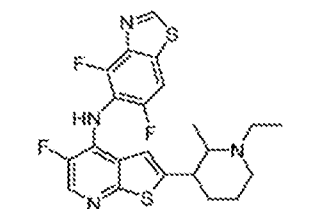


10



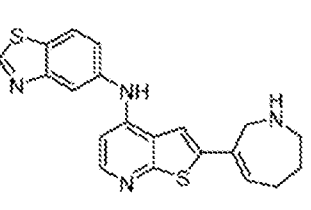
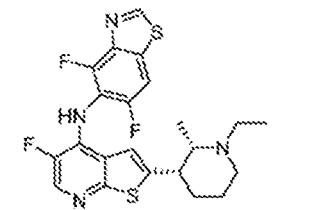
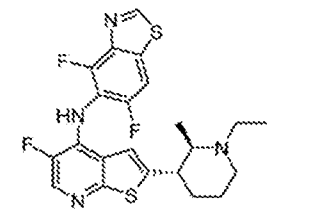
15

20



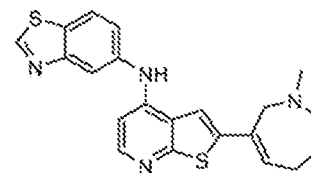
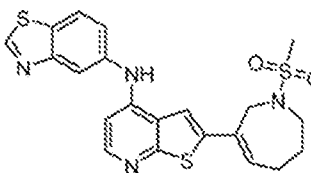
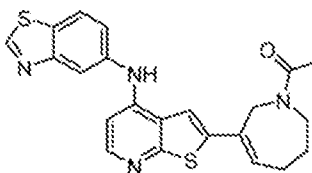
25

30



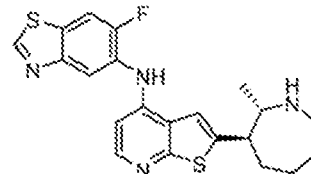
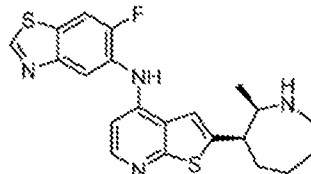
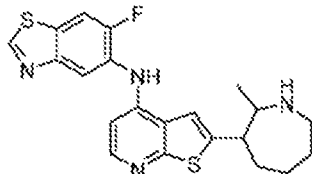
35

40



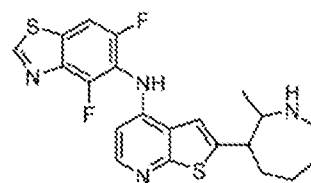
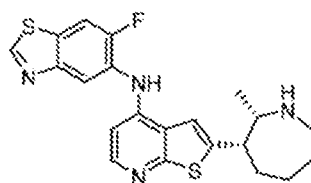
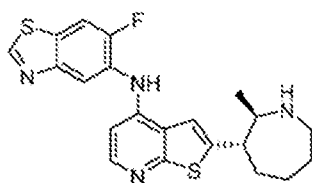
45

50



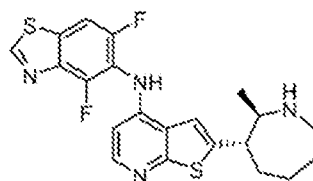
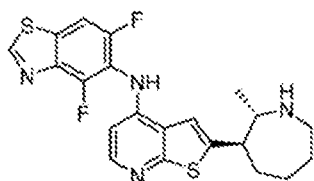
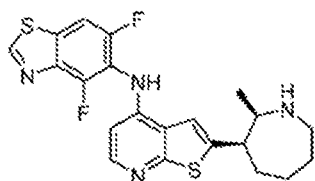
55

60

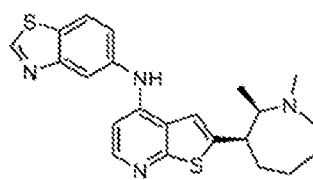
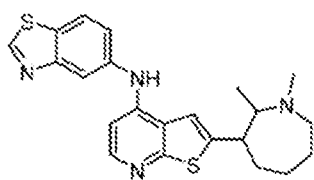
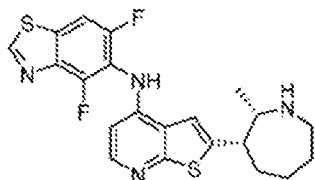


65

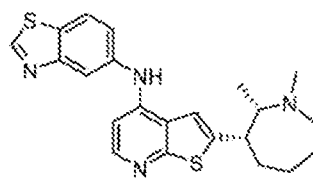
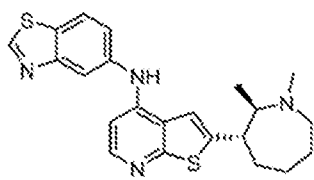
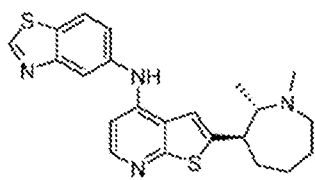
5



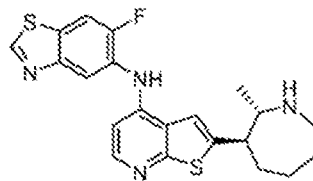
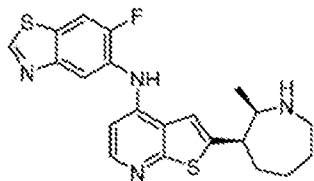
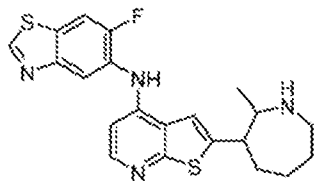
10



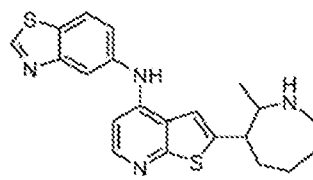
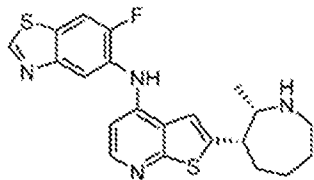
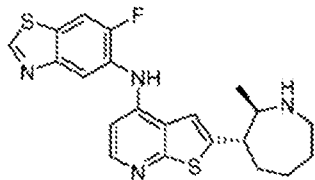
15



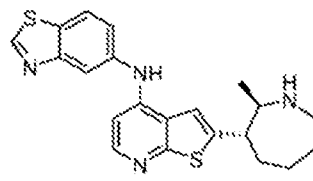
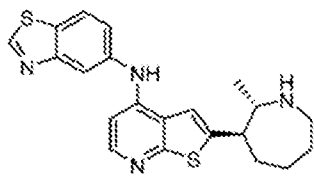
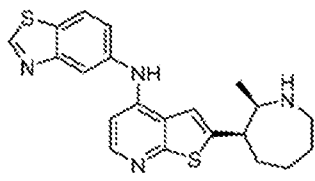
20



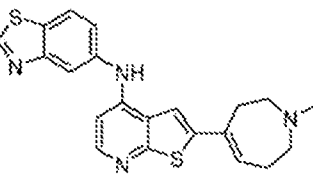
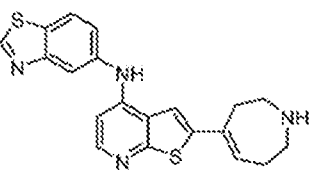
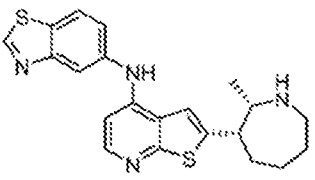
25



30



35



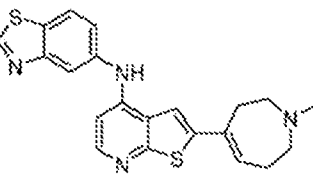
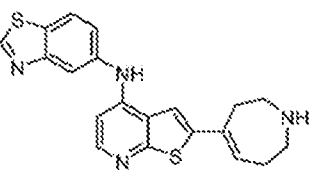
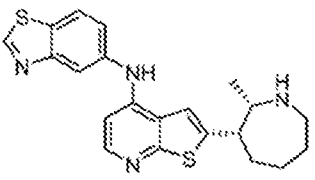
40



45



50

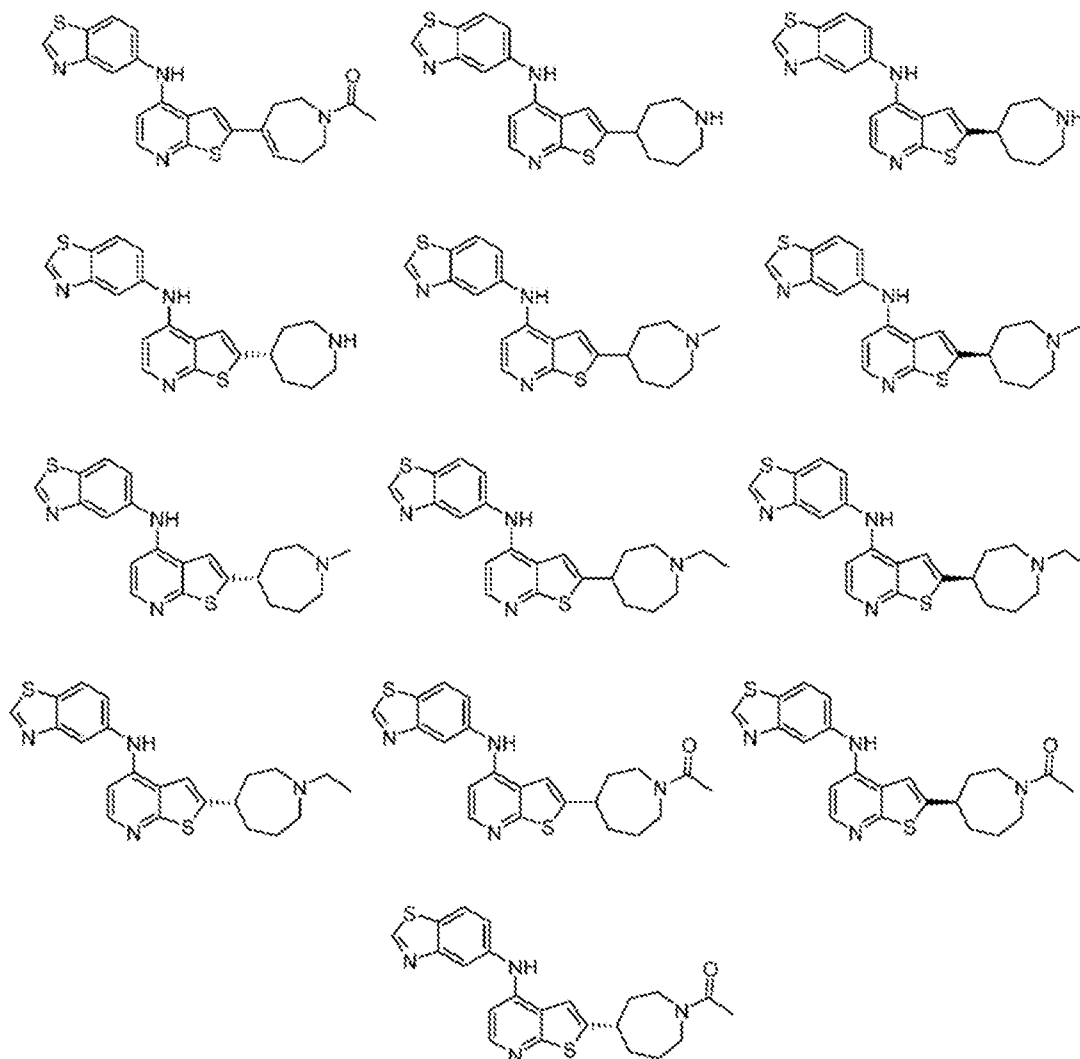


55



60

65



12. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una composición del mismo, para uso en medicina.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una composición del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno mediado por RIPK2.

15. El compuesto para su uso según la reivindicación 14, en el que el trastorno mediado por RIPK2 es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune o un trastorno asociado con los receptores NOD2, opcionalmente en el que el trastorno inflamatorio se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis inflamatoria., enfermedad de Crohn, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.