

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 029 708**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2022 PCT/EP2022/057940**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2022 WO22200578**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2022 E 22717822 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025 EP 4313994**

54 Título: **Derivados de tetrahidrotienopiridina como inhibidores de DDR**

30 Prioridad:

**26.03.2021 EP 21165284**

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

**25.06.2025**

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.00%)**

**Via Palermo, 26/A**

**43122 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**CARZANIGA, LAURA;**

**RANCATI, FABIO;**

**RIZZI, ANDREA;**

**KNIGHT, KEITH CHRISTOPHER;**

**KARAWAJCZYK, ANNA;**

**WOLEK, BARBARA KAROLINA;**

**MULLINS, TOBY MATTHEW GROVER y**

**WHITTAKER, BEN PAUL**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 3 029 708 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

Derivados de tetrahidrotienopiridina como inhibidores de DDR

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos inhibidores de los receptores de dominio de discoidina (inhibidores de DDR, "Discoidin Domain Receptors"), a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y al uso terapéutico de los mismos.

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

**Antecedentes de la invención**

10 Los receptores de dominio de discoidina (DDR) son receptores tirosina cinasa transmembrana de tipo I ("receptor tyrosine kinase", RTK). La familia de los DDR comprende dos miembros distintos, DDR1 y DDR2.

15 Los DDR son receptores exclusivos entre los demás miembros de la superfamilia de RTK, en el sentido de que los DDR son activados por colágeno, mientras que otros miembros de la superfamilia RTK suelen ser activados por factores de crecimiento solubles similares a péptidos (véase Vogel, W. (1997), *Mol. Cell*, 1, 13-23; Shrivastava A., *Mol. Cell*, 1997, 1:25-34.). Además, los DDR son RTK excepcionales también porque forman dímeros estables independientes de ligandos que están unidos de forma no covalente (véase Noordeen, N. A.(2006), *J. Biol. Chem.*, 281, 22744-22751; Mihai C., *J. Mol. Biol.*, 2009, 385:432-445).

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

25 Se ha descubierto que la familia de receptores DDR está implicada en una serie de enfermedades fibróticas, tal como la fibrosis pulmonar, y en particular la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La primera prueba de un papel protector de la delección de DDR1 en la fibrosis pulmonar fue generada en 2006 por el grupo de investigación del Dr. Vogel (véase Avivi-Green C., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, 174:420-427). Los autores demostraron que los ratones sin DDR1 estaban ampliamente protegidos contra las lesiones inducidas por la bleomicina (BLM). Además, la expansión de miofibroblastos y la apoptosis fueron mucho menores en estos animales en comparación con sus homólogos de tipo salvaje. La ausencia de inflamación en los ratones con los genes inactivados se confirmó mediante recuento de células en el lavado y ELISA de citocinas. Estos resultados indicaron que la expresión de DDR1 es un requisito previo para el desarrollo de la inflamación y la fibrosis pulmonares.

30 La deficiencia o la regulación a la baja de DDR2 reduce la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (véase Zhao H., Bian H., Bu X., Zhang S., Zhang P., Yu J., *et al.*, *Mol. Ther.*, 2016, 24:1734-1744). Zhao *et al.* demostraron que DDR2 desempeña un papel crítico en la inducción de la fibrosis y la angiogénesis en el pulmón, en particular que DDR2 sinergiza con el factor de crecimiento transformante (TGF)- $\beta$  para inducir la diferenciación de miofibroblastos. Además, demostraron que el tratamiento de ratones lesionados con ARNip específico contra DDR2 presentaba eficacia terapéutica contra la fibrosis pulmonar. En una segunda publicación, Jia *et al.* demostraron que los ratones que carecen de DDR2 están protegidos de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (véase Jia S., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2018, 59:295-305). Además, los fibroblastos sin DDR2 son significativamente más propensos a la apoptosis que los fibroblastos de tipo salvaje, lo que apoya un paradigma en el que la resistencia de los fibroblastos a la apoptosis es crucial para la progresión de la fibrosis.

En la bibliografía, algunos compuestos se han descrito como antagonistas de DDR1 o DDR2.

El documento WO2016064970 (Guangzhou) divulga tetrahidroisoquinolina-7-carboxamidas como inhibidores selectivos de DDR1 útiles como agentes terapéuticos para prevenir y tratar la inflamación, la fibrosis hepática, la fibrosis renal, la fibrosis pulmonar, las cicatrices cutáneas, la aterosclerosis y el cáncer.

45 El documento CN 108558848 A (Univ East China Normal) divulga derivados de tetrahidrotienopiridina como inhibidores de STAT3 para el tratamiento de enfermedades, incluida la fibrosis.

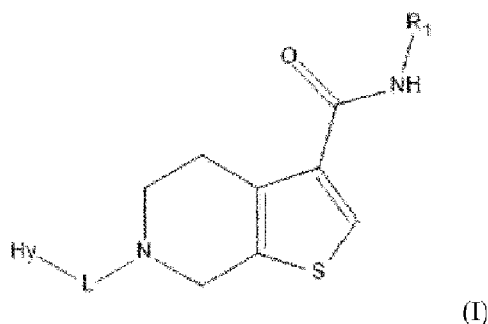
50 El documento WO 2017/005583 A1 (Hoffmann-La Roche) divulga triaza-espirodecanonas como inhibidores selectivos de DDR1. Cabe destacar que antagonizar los receptores DDR puede ser útil para el tratamiento de la fibrosis y la enfermedades, trastornos y afecciones que se derivan de la fibrosis, y, además, antagonizar ambos receptores DDR1 y DDR2 puede ser especialmente eficaz en el tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionados anteriormente. El documento JP2003073357 A divulga un compuesto estructuralmente cercano con actividad inhibidora de Rho cinasa que como tal, por ejemplo, es útil para tratar la fibrosis.

En los últimos años se han realizado varios esfuerzos para desarrollar nuevos antagonistas de los receptores DDR1 y DDR2 útiles para el tratamiento de varias enfermedades y algunos de esos compuestos han presentado eficacia también en seres humanos.

- 5 A pesar de la técnica anterior citada anteriormente, sigue existiendo un potencial para desarrollar inhibidores selectivos de ambos receptores DDR1 y DDR2 útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con una desregulación de los receptores DDR, en el campo respiratorio, en particular la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), para ser administrados por vía inhalatoria y caracterizados por un buen perfil inhalatorio, que corresponde a una buena actividad en el pulmón, una buena retención pulmonar y una baja estabilidad metabólica con el fin de minimizar la exposición sistémica y los problemas de seguridad correlacionados.
- 10 En esta dirección, los inventores han descubierto sorprendentemente una nueva serie de compuestos de fórmula general (I), como se notifica a continuación, que resuelve el problema de proporcionar inhibidores para los receptores DDR1 y DDR2 para su administración por inhalación, que son activos como inhibidores selectivos de los receptores DDR1 y DDR2 con respecto a otras proteína cinasas humanas. Estos compuestos muestran una elevada potencia, un buen perfil inhalatorio, una baja estabilidad metabólica, una baja exposición sistémica y una mayor seguridad y
- 15 tolerabilidad.

### Sumario de la invención

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



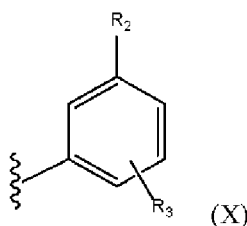
en la que:

- 20 L se selecciona del grupo que consiste en -C(O)- y -CH<sub>2</sub>-;

- Hy es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), átomos de halógeno, ciano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NH-heterocicloalquilo, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -O-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-cicloalquilo, -NHC(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHC(O)-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OH, -heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre oxo y -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 25

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en:

- 30
- **Het** que es un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y arilo, en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y átomos de halógeno; y
  - X



en la que:

- 35 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -O-haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), átomos de halógeno, -O-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y -haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

$R_3$  es H o se selecciona del grupo que consiste en átomos de halógeno, ciano, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterocicloalquil-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))- , -(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-heterocicloalquil-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en el que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

5  $n$  es 0, 1 o 2;

$R_4$  es H o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

$R_5$  es H o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

15 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociados con la desregulación de DDR.

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

25 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

### Descripción detallada de la invención

#### Definiciones

A menos que se especifique lo contrario, se pretende que el compuesto de fórmula (I) de la presente invención incluya también sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

35 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a derivados de compuestos de fórmula (I) en los que el compuesto precursor se modifica adecuadamente convirtiendo cualquiera de los grupos ácidos o básicos libres, si están presentes, en la sal de adición correspondiente con cualquier base o ácido convencionalmente considerado farmacéuticamente aceptable.

Algunos ejemplos adecuados de dichas sales pueden incluir así sales minerales u orgánicas de adición de ácidos de residuos básicos, tales como grupos amino, así como sales minerales u orgánicas de adición de bases de residuos ácidos, tales como grupos carboxílicos.

40 Los cationes de bases inorgánicas que pueden utilizarse adecuadamente para preparar sales comprenden iones de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como potasio, sodio, calcio o magnesio.

Las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que actúa como base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal comprenden, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido cítrico.

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

El término "enantiómero" se refiere a una de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles.

El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares.

El término "racemato" o la expresión "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en la que la composición carece de actividad óptica.

Los términos "halógeno" o "halo" o la expresión "átomos de halógeno", tal como se utilizan en el presente documento, incluyen los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

5 El término "alquilo(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)", en el que x e y son números enteros, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de x a y átomos de carbono. Así, cuando x es 1 e y es 4, por ejemplo, el término comprende metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo.

10 El término "alquilen(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)", en el que x e y son números enteros, se refiere a una cadena alifática saturada bivalente derivada de un alcano por eliminación de dos átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono, que tiene de x a y átomos de carbono, por ejemplo, metilenilo.

El término "O-haloalquilo(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)", en el que x e y son números enteros, se refiere a los grupos "haloalquilo(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" definidos anteriormente en los que un átomo de carbono está unido a un átomo de oxígeno.

15 Algunos ejemplos de dichos grupos "O-haloalquilo(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" pueden incluir así grupos O-alquilo halogenados, polihalogenados y totalmente halogenados en los que todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de halógeno, por ejemplo, trifluorometoxi y difluorometoxi.

El término "(alquilen(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>))-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>", en el que x e y son números enteros, se refiere al "alquilen(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" definido anteriormente, en el que el átomo de carbono está unido a un NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, en el que x' e y' son números enteros, a través del átomo de nitrógeno.

20 El término "O-alquilo(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)", en el que x e y son números enteros, se refiere a los grupos "alquilo(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" definidos anteriormente, en los que el átomo de carbono está unido a un átomo de oxígeno, por ejemplo, etoxi y metoxi.

25 El término "haloalquilo(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)", en el que x e y son números enteros, se refiere a los grupos "alquilo(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" definidos anteriormente, en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Algunos ejemplos de dichos grupos "haloalquilo(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" pueden incluir grupos alquilo halogenados, polihalogenados y totalmente halogenados en los que todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de halógeno, por ejemplo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo y 1,1-difluoroetilo.

El término "arilo" se refiere a sistemas de anillo de carbono monocíclico que tiene 6 átomos del anillo, en los que el anillo es aromático. Algunos ejemplos de sistemas de anillo monocíclico de arilo adecuados son, por ejemplo, fenilo.

30 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático mono- o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre S, N y O, e incluye grupos que tienen dos de tales anillos monocíclicos, o uno de tales anillos monocíclicos y un anillo arilo monocíclico, que están fusionados a través de un enlace común, por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, 1-metil-1H-pirazolilo, pirazinilo, 1-metil-1H-imidazolilo, isoxazolilo.

El término "-C(O)NH-(alquilen(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>))-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>", en el que x' e y' son números enteros, se refiere a un "(alquilen(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>))-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>" definido como se ha descrito anteriormente, en el que el alquilen está unido a un grupo -C(O)NH- a través de su átomo de nitrógeno.

35 El término "NHC(O)-(alquilen(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>))-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>" se refiere a un "(alquilen(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>))-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>", definido como se ha descrito anteriormente, en el que el alquilen está unido a un grupo -NHC(O)- a través de su grupo carbonilo.

40 El término "NHC(O)-(alquilen(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>))-O-alquilo(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" se refiere al "O-alquilo(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" definido anteriormente y al "alquilen(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" definido anteriormente, en los que el "O-alquilo(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" y el "alquilen(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" están unidos a través de un oxígeno y el "alquilen(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" definido anteriormente está unido además a un grupo amido a través de su resto carbonilo.

El término "NH-heteroarilo" se refiere al "heteroarilo" definido anteriormente, en el que el heteroarilo está unido a un átomo de nitrógeno.

45 El término "heterocicloalquilo" se refiere a sistemas de anillos mono- o bicíclicos saturados o parcialmente insaturados de 3 a 12 átomos del anillo que comprenden uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O. Algunos ejemplos de heterocicloalquilo pueden incluir, por ejemplo, piperazinilo, oxopiperazinilo, dioxidotiomorfolino, oxetanilo y pirrolidinilo.

El término "heterocicloalquilo-alquilen(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" se refiere a un heterocicloalquilo unido a un grupo alquilen(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>) de cadena lineal o ramificada que tiene de x a y átomos de carbono.

Un enlace que apunta a una línea ondulada o serpenteante, tal como



tal como se utiliza en las fórmulas estructurales del presente documento, representa el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente a la estructura central o esqueleto.

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

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

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

La expresión "concentración inhibitoria semimáxima" (CI50) indica la concentración de un compuesto o molécula concretos necesaria para obtener una inhibición del 50 % de un proceso biológico *in vitro*.

- 15 El término "K<sub>i</sub>" indica la constante de disociación para el complejo de enzima-inhibidor, expresada en unidades molares. Es un indicador de la afinidad de unión entre el inhibidor y los receptores DDR1 o DDR2.

- 20 Como se ha indicado anteriormente, la presente invención se refiere a una serie de compuestos representados por la fórmula general (I) como se describe a continuación en detalle, que están dotados de una actividad inhibitoria de los receptores DDR1 y DDR2. Antagonizar los receptores DDR1 y DDR2 puede ser especialmente eficaz en el tratamiento de aquellas enfermedades en las que los receptores DDR desempeñan un papel, tal como la fibrosis, y las enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con la fibrosis.

- 25 En efecto, como se detalla en la parte experimental a continuación, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son capaces de actuar como inhibidores de ambos receptores DDR1 y DDR2 de forma sustancial y eficaz. En particular, la tabla 5 a continuación demuestra que, para los compuestos de la presente invención, tanto la afinidad por los receptores DDR1 y DDR2 como la actividad inhibitoria de los receptores DDR1 y DDR2 están por debajo de aproximadamente 80 nM, respectivamente, en los ensayos de unión (expresadas como K<sub>i</sub>) y los ensayos basados en células (expresadas como CI50). Esto confirma que los compuestos de fórmula (I) son capaces de inhibir las dos isoformas del receptor DDR principalmente implicadas en la fibrosis y en las enfermedades derivadas de la fibrosis. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en el tratamiento de la fibrosis, en particular la fibrosis pulmonar, cuando están implicados DDR1 y DDR2.

- 30 Como se indica en la parte experimental, en los ejemplos comparativos, en particular en la tabla 6, se demuestra que, a diferencia del compuesto comparativo del ejemplo C1, caracterizado por carecer de un conector entre el anillo tetrahidrotienopiridina y el grupo Hy, la presencia de un conector -CH<sub>2</sub>- o -C(O)- en esa posición en los compuestos de la presente invención determina inesperada y notablemente un aumento importante de la actividad inhibitoria de los receptores DDR1 y DDR2.

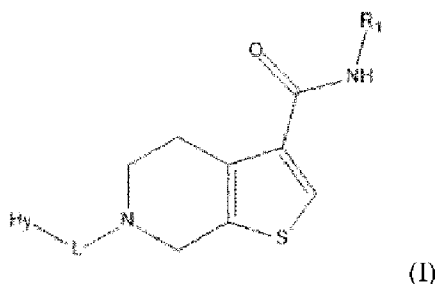
- 35 Además, como se indica en la misma parte experimental, los datos demuestran que, a diferencia del compuesto del ejemplo C2, caracterizado por la ausencia de un conector entre el anillo de tetrahidrotienopiridina y el grupo Hy y por la sustitución del grupo -C(O)NH- en la posición α con respecto al átomo de azufre, en lugar de la posición β como en el ejemplo 3 de la presente invención, la presencia del conector antes mencionado junto con la sustitución en la posición β en los compuestos de la presente invención determina de forma inesperada y destacable un aumento importante de la actividad inhibitoria de los receptores DDR1 y DDR2.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención están dotados de una potencia muy alta y podrían ser administrados en humanos a una dosis menor respecto a los compuestos del arte previo, reduciendo así los acontecimientos adversos que suele producirse administrando dosis más altas de fármaco.

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

- 50 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son especialmente apreciados por los expertos cuando buscan compuestos adecuados y eficaces útiles para el tratamiento de la fibrosis, en particular la fibrosis pulmonar idiopática, administrados por la vía inhalatoria y caracterizados por un buen perfil inhalatorio, que corresponde a una buena actividad en el pulmón, una buena retención pulmonar y a una baja estabilidad metabólica, que minimiza la exposición sistémica y los problemas de seguridad correlacionados.

Así, en un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



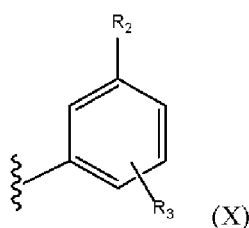
en la que:

L se selecciona del grupo que consiste en -C(O)- y -CH<sub>2</sub>-;

5 **Hy** es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), átomos de halógeno, ciano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NH-heterocicloalquilo, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -O-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-cicloalquilo, -NHC(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHC(O)-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OH, -heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre oxo y -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

**R<sub>1</sub>** se selecciona del grupo que consiste en:

- **Het** que es un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y arilo, en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y átomos de halógeno; y
- 15 • **X**



en la que:

20 **R<sub>2</sub>** se selecciona del grupo que consiste en -O-haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), átomos de halógeno, -O-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y -haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

**R<sub>3</sub>** es H o se selecciona del grupo que consiste en átomos de halógeno, ciano, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterocicloalquil-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))- , -(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-heterocicloalquil-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en el que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

n es 0, 1 o 2;

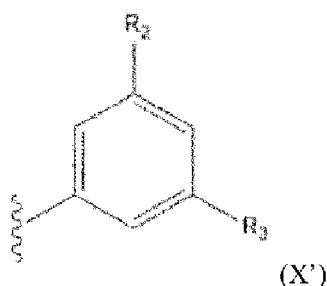
25 **R<sub>4</sub>** es H o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

**R<sub>5</sub>** es H o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

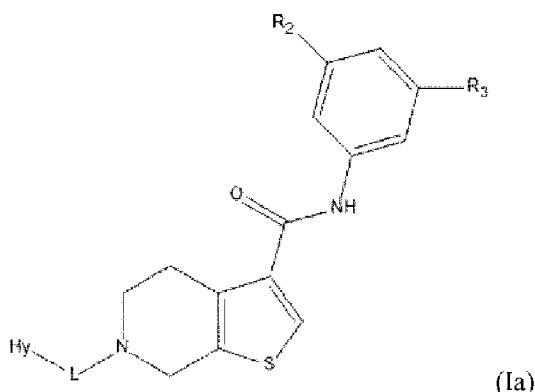
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) en la que L es -CH<sub>2</sub>.

30 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I), en la que R<sub>1</sub> es X':

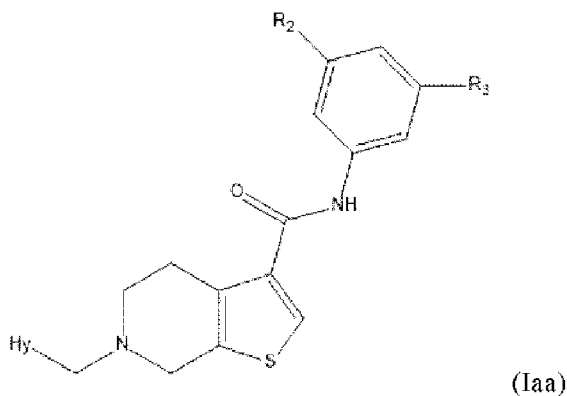


representado por la fórmula general (Ia)



en la que **L**, **Hy**, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** son como se han definido anteriormente.

- 5 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), en la que **L** es -CH<sub>2</sub>-, representado por la fórmula (Iaa):



en la que **Hy**, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** son como se han definido anteriormente.

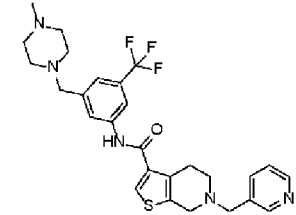
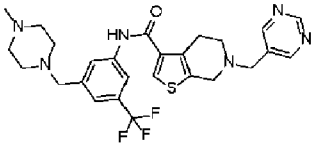
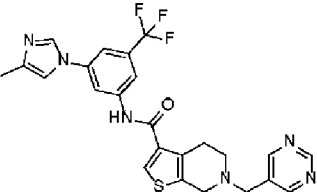
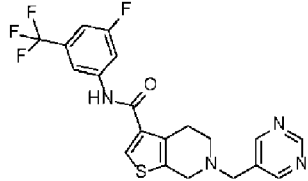
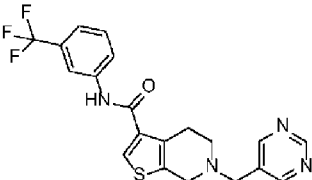
- 10 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iaa), en la que **Hy** se selecciona del grupo que consiste en piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, ((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-ilo, 4-(2-metoxiacetamido)piridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 2-aminopirimidin-5-ilo, 5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3-ilo, 5-(1,1-dioxidotiormololino)piridin-3-ilo, -((5-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-3-ilo, 2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-ilo, 2-acetamidopirimidin-5-ilo, (2-(metilamino)pirimidin-5-ilo, ((2-metoxietil)amino)pirimidin-5-ilo, 6-acetamidopiridin-3-ilo, 2-aminopiridin-3-ilo, ((2-hidroxi)etil)amino)pirimidin-5-ilo, 4-aminopirimidin-5-ilo, 2-amino-4-metilpirimidin-5-ilo, (2-fluoropropan-2-il)pirimidin-5-ilo, 4-metoxipirimidin-5-ilo, 4-ciclopropoxipirimidin-5-ilo, (1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-ilo y (5-fluoropiridin-3-il)metilo.
- 15

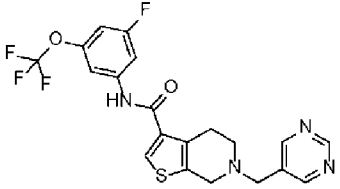
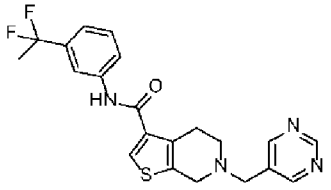
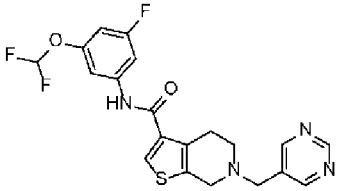
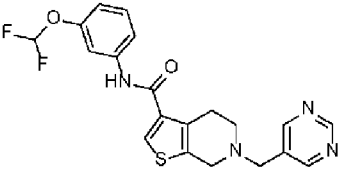
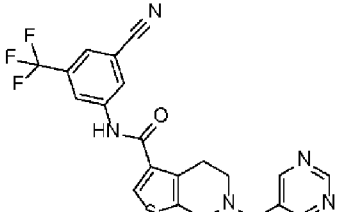
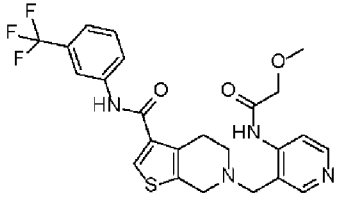
En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iaa), en la que **R<sub>2</sub>** se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo, trifluorometoxi, 1,1-difluoroetilo y difluorometoxi.

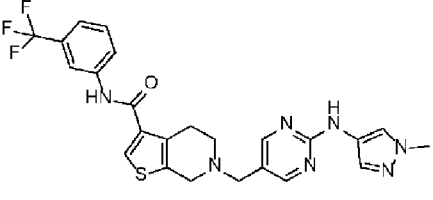
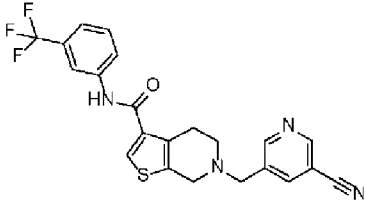
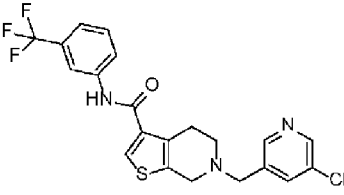
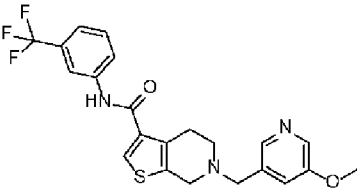
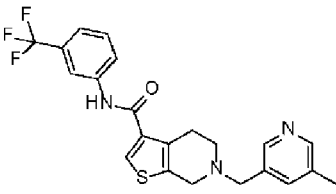
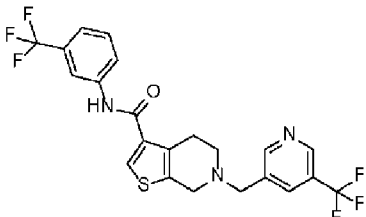
- 20 En otra realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iaa), en la que **R<sub>3</sub>** es H o se selecciona del grupo que consiste en (4-metilpiperazin-1-il)metilo, 4-metil-1H-imidazol-1-ilo, flúor, (3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metilo, (dimetilamino)metilo y ciano.

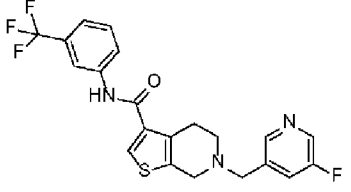
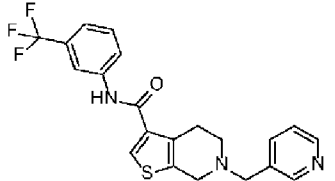
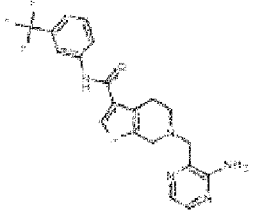
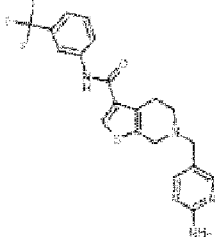
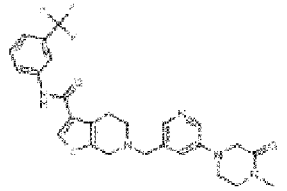
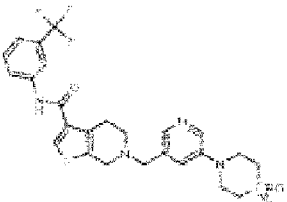
Según una realización preferida, la invención se refiere al menos a uno de los compuestos de fórmula (Iaa) enumerados en la tabla 1 a continuación y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son especialmente activos en los receptores DDR1 y DDR2, como se muestra en la tabla 5.

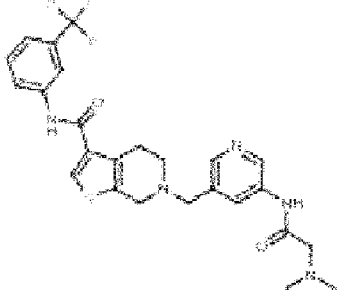
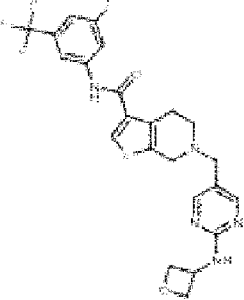
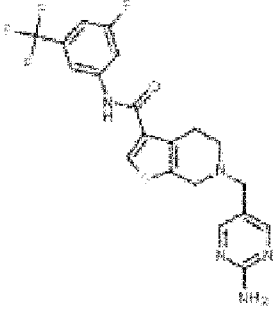
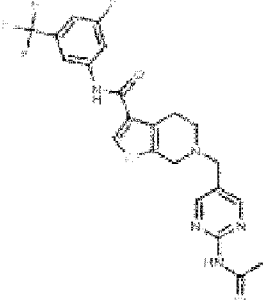
Tabla 1: Lista de compuestos de fórmula (Iaa)

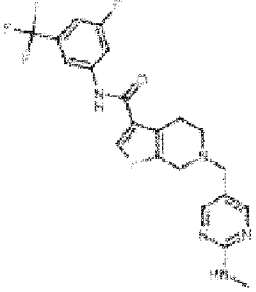
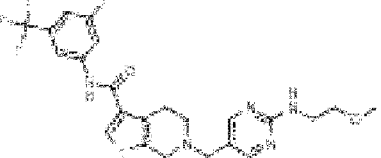
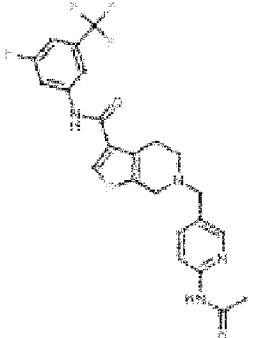
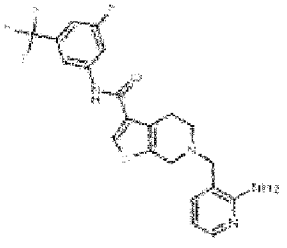
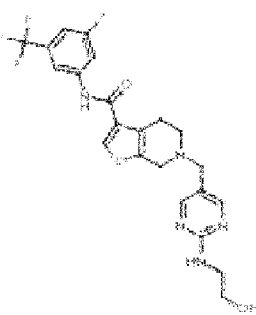
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
1		N-(3-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
2		N-(3-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
3		N-(3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
4		N-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
5		6-(Pirimidin-5-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
7		N-(3-Fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

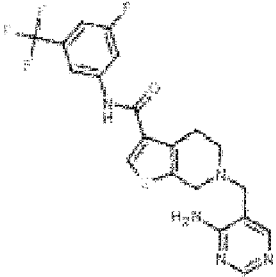
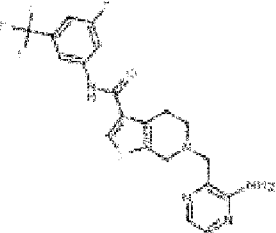
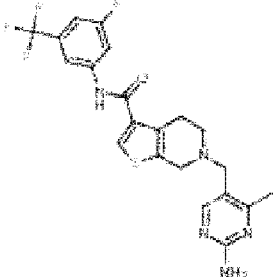
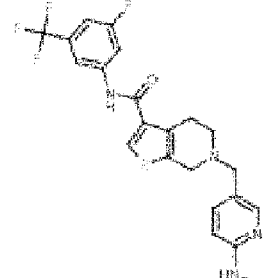
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
		
9		N-(3-(1,1-Difluoroetil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
12		N-(3-(Difluorometoxi)-5-fluorofenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
13		N-(3-(Difluorometoxi)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
14		N-(3-Ciano-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
17		6-((4-(2-Metoxiacetamido)piridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
18		6-((2-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

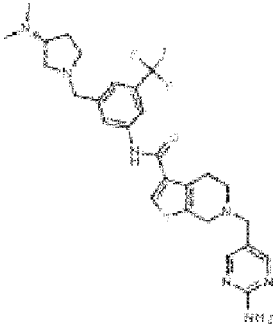
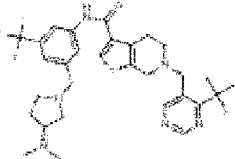
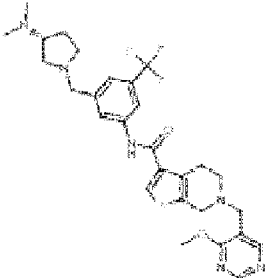
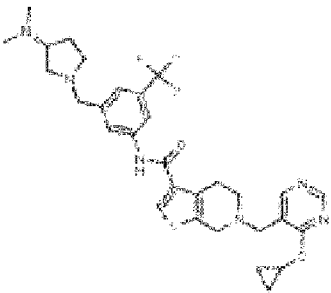
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
		
19		6-((5-Cianopiridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
20		6-((5-Cloropiridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
21		6-((5-Metoxipiridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
22		6-((5-Metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
23		N-(3-(Trifluorometil)fenil)-6-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
24		6-((5-Fluoropiridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

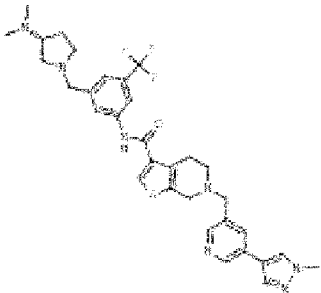
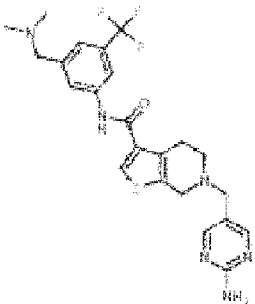
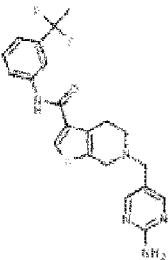
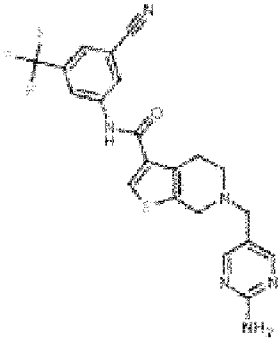
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
		
25		6-(Piridin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
27		6-((3-Aminopirazin-2-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
28		6-((2-Aminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
29		6-((5-(4-Metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
30		6-((5-(1,1-Dioxidotiormorfolino)piridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
31		6-((5-(2-(Dimetilamino)acetamido)piridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
37		N-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-((2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
38		6-((2-Aminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
39		6-((2-Acetamidopirimidin-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
40		N-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-((2-(metilamino)pirimidin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

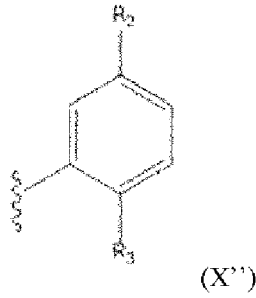
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
		
41		<p>N-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-((2-((2-metoxietil)amino)pirimidin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida</p>
42		<p>6-((6-Acetamidopiridin-3-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida</p>
43		<p>6-((2-Aminopiridin-3-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida</p>
44		<p>N-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-((2-((2-hidroxietil)amino)pirimidin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida</p>

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
45		6-((4-Aminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
46		6-((3-Aminopirazin-2-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
47		6-((2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
48		N-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-((6-(metilamino)piridin-3-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
50		(R)-6-((2-Aminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

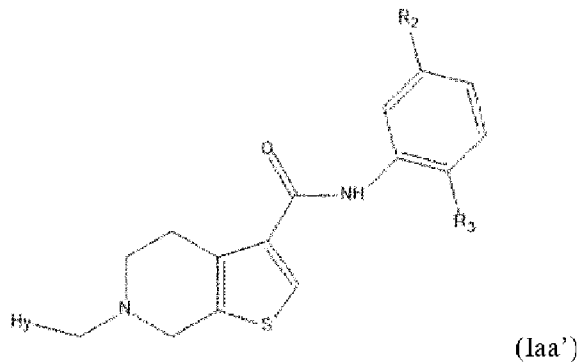
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
		
51		(R)-N-(3-((Dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-((4-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
52		(R)-N-(3-((Dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-((4-metoxipirimidin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
53		(R)-6-((4-Cciclopropoxipirimidin-5-il)metil)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
54		(R)-N-(3-((Dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
		
55		6-((2-Aaminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
58		6-((2-Aaminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-(1,1-difluoroetil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
59		6-((2-Aaminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en I, que L es -CH<sub>2</sub>-, R<sub>1</sub> es X":



representado por la fórmula (Iaa')



en la que Hy, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente.

5 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iaa'), en la que R<sub>2</sub> es trifluorometilo.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iaa'), en la que R<sub>3</sub> es flúor.

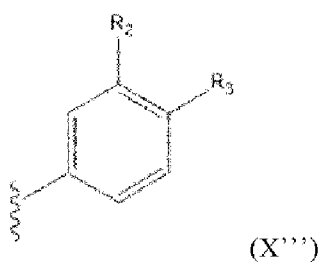
10 En otra realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iaa'), en la que Hy es pirimidin-5-il.

Según una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Iaa') enumerado en la tabla 2 siguiente y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Estos compuestos son especialmente activos en los receptores DDR1 y DDR2, como se muestra en la tabla 5.

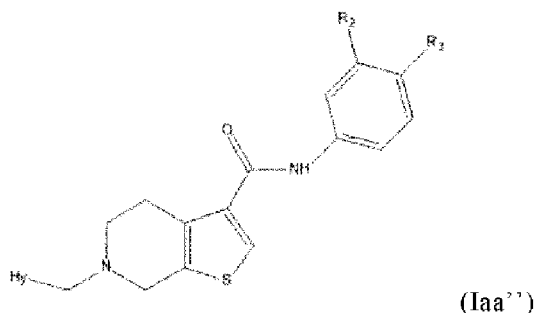
Tabla 2: Lista de compuestos de fórmula (Iaa')

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
11		N-(2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

15 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que L es -CH<sub>2</sub>-, R<sub>1</sub> es X<sup>m</sup>.



representado por la fórmula (Iaa'')



en la que **Hy**, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** son como se han definido anteriormente.

- 5 En una realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iaa''), en la que **R<sub>2</sub>** se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo y trifluorometoxi.

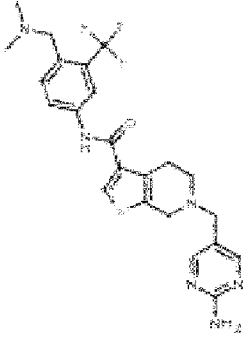
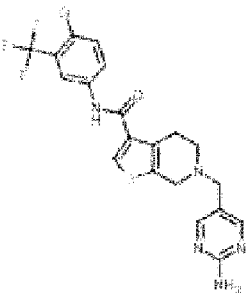
En otra realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iaa''), en la que **R<sub>3</sub>** se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro y (dimetilamino)metilo.

- 10 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iaa''), en la que **Hy** es pirimidin-5-ilo y 2-aminopirimidin-5-ilo.

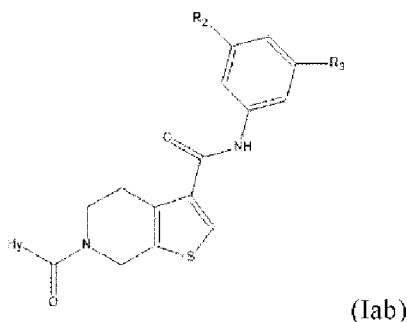
Según una realización preferida, la invención se refiere al menos a uno de los compuestos de fórmula (Iaa'') enumerados en la tabla 3 a continuación y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son especialmente activos en los receptores DDR1 y DDR2, como se muestra en la tabla 5.

Tabla 3: Lista de compuestos de fórmula (Iaa'')

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
8		N-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
10		N-(4-Fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
56		6-((2-Aminopirimidin-5-il)metil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
		
61		6-((2-Aminopirimidin-5-il)metil)-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (1a), en la que L es-C(O)-, representado por la fórmula (1ab):



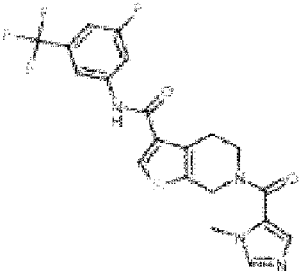
5 en la que Hy, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente.

En una realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (1ab), en la que R<sub>2</sub> es trifluorometilo.

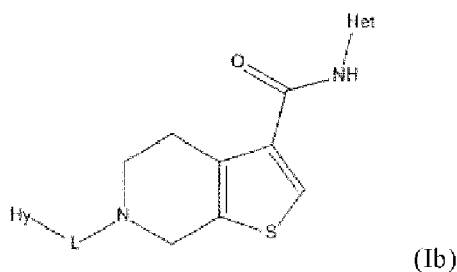
En otra realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (1ab), en la que R<sub>3</sub> es flúor.

10 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (1ab), en la que Hy es 1-metil-1H-imidazol-5-ilo. Según una realización preferida, la invención se refiere al compuesto de fórmula (1ab) en la tabla 7 a continuación y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Tabla 7: Lista de compuestos de fórmula (1ab)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
49		N-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que  $R_1$  es **Het**, representado por la fórmula (Ib):



5 en la que:

L se selecciona del grupo que consiste en  $-C(O)-$  y  $-CH_2-$ ;

10 **Hy** es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo( $C_1-C_4$ ), átomos de halógeno, ciano,  $-(CH_2)_nNR_4R_5$ , -O-alquilo( $C_1-C_6$ ), -haloalquilo( $C_1-C_6$ ), -NHC(O)-(alquilen( $C_1-C_6$ ))-O-alquilo( $C_1-C_4$ ) y -NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo( $C_1-C_4$ );

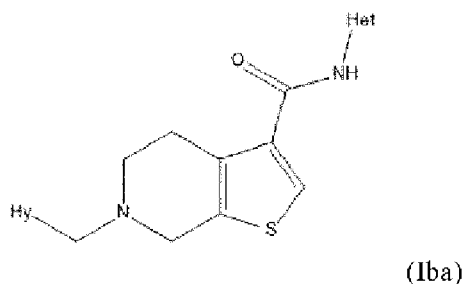
**Het** es un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo( $C_1-C_4$ ), -haloalquilo( $C_1-C_4$ ) y arilo, en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo( $C_1-C_4$ ) y átomos de halógeno; en los que:

$R_4$  es H;

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

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib), en la que L es  $-CH_2-$ , representado por la fórmula (Iba):



20 en la que **Hy** y **Het** son como se han definido anteriormente.

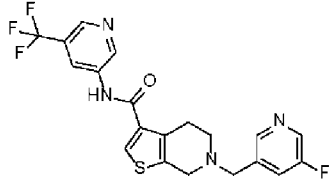
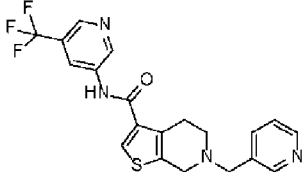
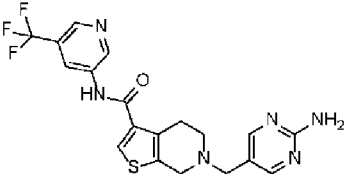
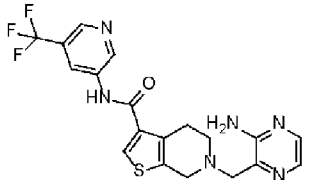
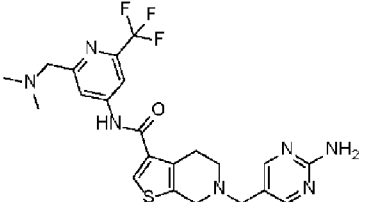
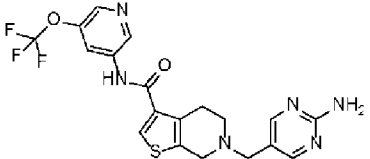
En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iba), en la que **Hy** se selecciona del grupo que consiste en pirimidin-5-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, piridin-3-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo y (2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)metilo.

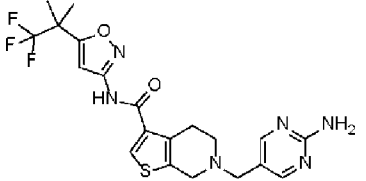
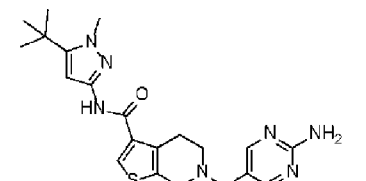
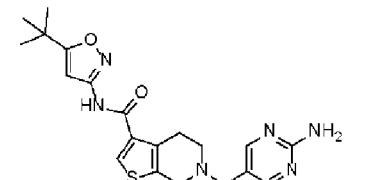
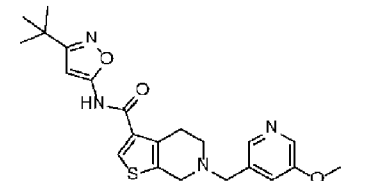
5 En otra realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iba), en la que **Het** se selecciona del grupo que consiste en 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-ilo, (trifluorometil)piridin-3-ilo, 2-((dimetilamino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-ilo, 5-(trifluorometoxi)piridin-3-ilo y 3-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-ilo.

10 Según una realización preferida, la invención se refiere al menos a uno de los compuestos de fórmula (Iba) enumerados en la tabla 4 a continuación y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son especialmente activos en los receptores DDR1 y DDR2, como se muestra en la tabla 5.

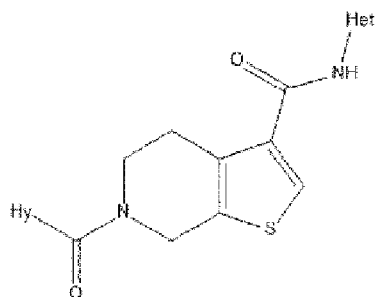
Tabla 4: Lista de compuestos de fórmula (Iba)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
6		6-(Pirimidin-5-ilmetil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
15		6-((3-Aminopirazin-2-il)metil)-N-(3-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
16		N-(3-(Terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
26		6-((2-Aminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
32		6-((5-Metoxipiridin-3-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
33		6-((5-Fluoropiridin-3-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
34		6-(Piridin-3-ilmetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
35		6-((2-Aminopirimidin-5-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
36		6-((3-Aminopirazin-2-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
57		6-((2-Aminopirimidin-5-il)metil)-N-(2-((dimetilamino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
60		6-((2-Aminopirimidin-5-il)metil)-N-(5-(trifluorometoxi)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
62		6-((2-Aminopirimidin-5-il)metil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre químico
		
63		6-((2-Aminopirimidin-5-il)metil)-N-(5-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
64		6-((2-Aminopirimidin-5-il)metil)-N-(5-(terc-butil)isoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
65		N-(3-(Terc-butil)isoxazol-5-il)-6-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib), en la que L es -C(O)-, representado por la fórmula (Ibb):



(Ibb)

5 en la que Hy y Het son como se han definido anteriormente.

Los compuestos de la invención, incluidos todos los compuestos enumerados anteriormente, pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales o usando procesos ligeramente modificados fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. Aunque en el presente documento puede presentarse o describirse una realización concreta de la presente invención, los expertos en la materia reconocerán que todas las realizaciones o aspectos de la presente invención pueden obtenerse utilizando los procedimientos descritos en el presente documento o utilizando otros procedimientos, reactivos y materiales de partida conocidos. Cuando se indican condiciones del proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción,

tiempos, proporciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones del proceso, a menos que se indique lo contrario. Aunque las condiciones óptimas de reacción pueden variar en función de los reactantes concretos o del disolvente utilizado, tales condiciones pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia mediante procedimientos ordinarios de optimización.

- 5 En algunos casos, podrían emplearse grupos protectores (PG) generalmente conocidos cuando sea necesario para enmascarar o proteger restos sensibles o reactivos, de acuerdo con los principios generales de la química (Protective group in organic syntheses, 3ª ed., T. W. Greene, P. G. M. Wuts).

10 Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención inhiben eficazmente tanto el receptor DDR1 como el DDR2. Ventajosamente, la inhibición de los receptores DDR1 y DDR2 puede dar lugar a un tratamiento eficaz de las enfermedades o afecciones en las que están implicados los receptores DDR.

15 A este respecto, se ha descubierto ahora que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención tienen una potencia de fármaco antagonista expresada como la constante de inhibición  $K_i$  con respecto a DDR1 y DDR2 inferior a 80 nM, como se muestra en la presente parte experimental. Preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen una  $K_i$  con respecto a DDR1 y DDR2 inferior a 50 nM. Aún más preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen una  $K_i$  con respecto a DDR1 y DDR2 inferior a 25 nM.

20 Además, se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención presentan una afinidad por ambos receptores DDR1 y DDR2 y una actividad inhibitoria contra ambos receptores DDR1 y DDR2 por debajo de aproximadamente 80 nM, respectivamente, en los ensayos de unión (expresadas como  $K_i$ ) y basados en células (expresadas como  $CI_{50}$ ), como se muestra en la parte experimental. Preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen una  $K_i$  y/o una  $CI_{50}$  con respecto a los receptores DDR1 y DDR2 inferior a 50 nM. Aún más preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen una  $K_i$  y/o una  $CI_{50}$  con respecto a los receptores DDR1 y DDR2 inferior a 25 nM.

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

- 25 En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con la desregulación de DDR.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con la desregulación de DDR.

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

- 35 El término "fibrosis" o la expresión "trastorno fibrosante", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a afecciones que están asociadas con la acumulación anómala de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o el aumento del reclutamiento de fibroblastos e incluyen, entre otras, la fibrosis de órganos o tejidos individuales tales, como el corazón, riñón, hígado, articulaciones, pulmón, tejido pleural, tejido peritoneal, piel, córnea, retina, musculoesquelético y tracto digestivo.

- 40 Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente son útiles para el tratamiento y/o la prevención de fibrosis, tales como fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis ocular, fibrosis cardíaca, fibrosis arterial y esclerosis sistémica.

Más preferentemente, los compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente son para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

- 45 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con el mecanismo de los receptores DDR.

50 Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad segura y eficaz" en referencia a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves y que, no obstante, puede ser determinada rutinariamente por el experto.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse una vez o según una pauta posológica en la que se administra un número de dosis a intervalos de tiempo variables durante un periodo de tiempo determinado. Las dosis diarias típicas pueden variar en función de la vía de administración elegida.

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

- 5 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de compuestos de fórmula (I) en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII ed., Mack Pub., N.Y., EE. UU.

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

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

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

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

- 15 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o junto con diversos vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos, incluidos agentes de suspensión, solubilizantes, agentes tamponantes, aglutinantes, disgregantes, conservantes, colorantes, aromatizantes, lubricantes y similares.

- 20 En otra realización, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) es una forma farmacéutica oral líquida, tal como soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Dichas formas farmacéuticas líquidas también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos, tales como agua, y excipientes adecuados conocidos, tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes, así como agentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención.

- 25 En otra realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) es un preparado inhalable, tal como polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propulsores o formulaciones inhalables sin propulsores.

Para la administración en forma de polvo seco, pueden utilizarse inhaladores monodosis o multidosis conocidos en la técnica anterior. En ese caso, el polvo puede envasarse en cápsulas de gelatina, plástico u otros materiales, cartuchos o blísteres, o en un depósito.

- 30 A los compuestos en polvo de la invención puede añadirse un diluyente o portador químicamente inerte para los compuestos de la invención, por ejemplo, lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para mejorar la fracción respirable.

Los aerosoles de inhalación que contienen gases propulsores, tales como hidrofluoroalcanos, pueden contener los compuestos de la invención en solución o en forma dispersa. Las formulaciones con propulsores también pueden contener otros ingredientes, tales como codisolventes, estabilizantes y opcionalmente otros excipientes.

- 35 Las formulaciones inhalables sin propulsores que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y pueden administrarse mediante nebulizadores de chorro o ultrasónicos conocidos de la técnica anterior o mediante nebulizadores de niebla fina.

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

- 40 Las dosis de los compuestos de la invención dependen de una diversidad de factores, incluidos, entre otros, la enfermedad concreta a tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración y similares.

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

- 45 Todos los grupos o realizaciones preferidos descritos anteriormente para los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse entre sí y aplicarse también *mutatis mutandis*.

- 50 Los compuestos de la invención, incluidos todos los compuestos enumerados anteriormente, pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales o usando procesos ligeramente modificados fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. Aunque en el presente documento puede presentarse o describirse una realización concreta de la presente invención, los expertos en la materia reconocerán que todas las realizaciones o aspectos de la presente invención pueden obtenerse utilizando los procedimientos descritos en el presente documento o utilizando otros procedimientos, reactivos y materiales de partida conocidos. Cuando se indican condiciones del proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción,

tiempos, proporciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones del proceso, a menos que se indique lo contrario. Aunque las condiciones óptimas de reacción pueden variar en función de los reactantes concretos o del disolvente utilizado, tales condiciones pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia mediante procedimientos ordinarios de optimización.

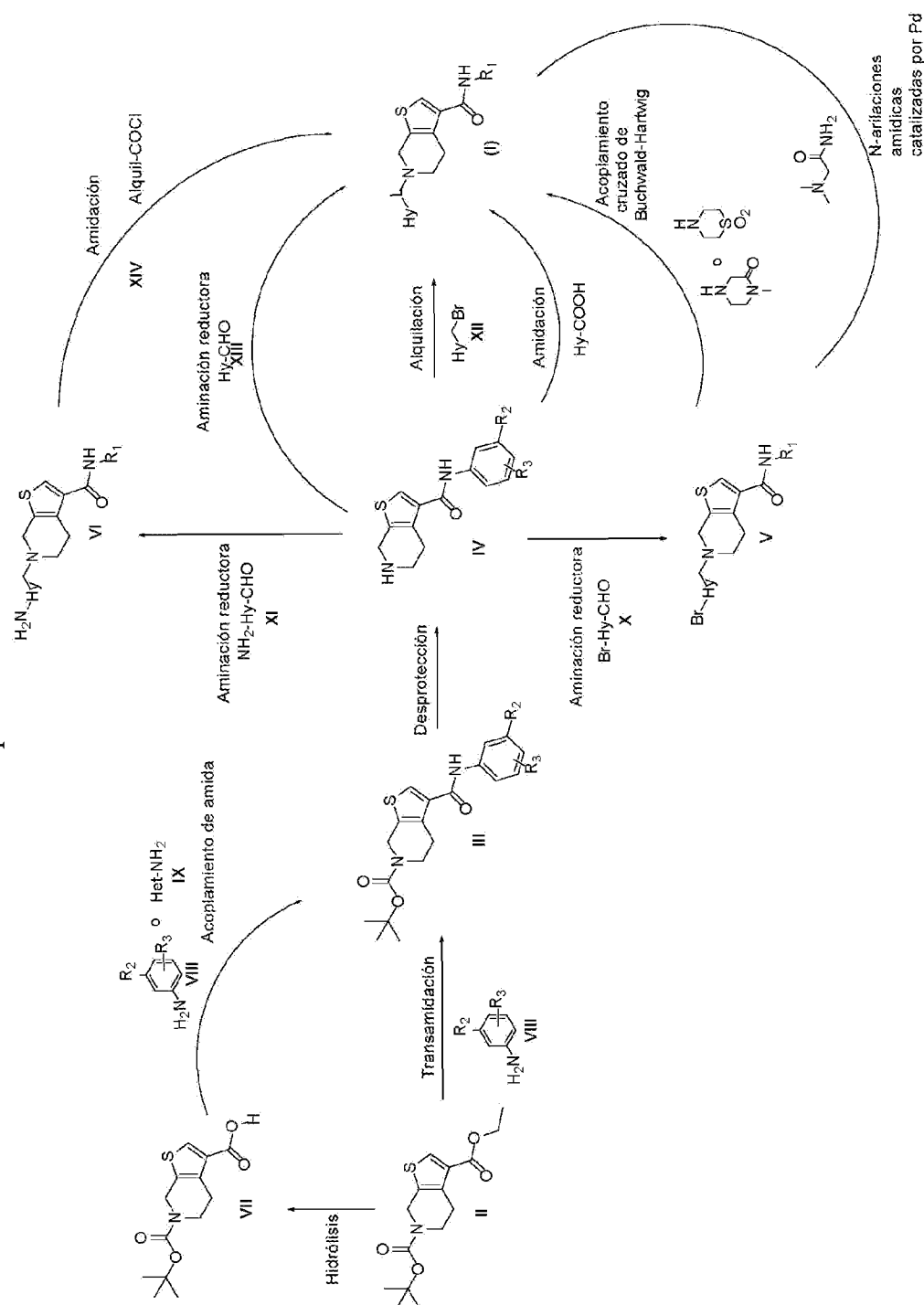
- 5 Así pues, los procesos descritos a continuación y divulgados en los esquemas siguientes no deben considerarse como limitantes del alcance de los procedimientos sintéticos disponibles para la preparación de los compuestos de la invención.

- 10 Los compuestos de fórmula (I), incluidos todos los compuestos o al menos uno de los enumerados en el presente documento, pueden prepararse generalmente según el procedimiento descrito en detalle en los esquemas mostrados a continuación, usando procedimientos generalmente conocidos.

En una primera realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>1</sub>, L y H<sub>y</sub> son como se definen anteriormente, pueden prepararse como se describe en el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según el esquema 1 como se describe en lo sucesivo proporcionando al menos una vía sintética no limitante para la preparación de todos los ejemplos.

Esquema 1



Según el esquema 1, el intermedio III puede prepararse siguiendo una síntesis en una sola etapa a partir del intermedio II, en condiciones de amidación directa de ésteres (transamidación), utilizando, por ejemplo, butil-litio como promotor en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF o dioxano, a una temperatura comprendida entre -78 °C y la temperatura ambiente durante unas horas. El intermedio IV puede obtenerse a partir del intermedio III en condiciones de desprotección adecuadas, utilizando, por ejemplo, HCl acuoso o HCl en dioxano o TFA, en un disolvente adecuado, tal como DCM, a una temperatura adecuada que oscile entre 0 °C y la temperatura ambiente. Aplicando condiciones de alquilación adecuadas con el intermedio de alquilbromuro XII apropiado, por ejemplo, utilizando una base adecuada, tal como DIPEA o TEA, en un disolvente adecuado, tal como DMF o DMA, a temperatura ambiente, pueden obtenerse los compuestos de fórmula (I).

Como alternativa, el intermedio III puede prepararse a partir del intermedio II realizando una hidrólisis usando una base inorgánica acuosa adecuada, tal como NaOH, en un disolvente adecuado, tal como MeOH, a temperatura ambiente, seguido de un acoplamiento de amida con la amina adecuada VIII o IX, en condiciones adecuadas de acoplamiento de amida, en presencia de un agente que active el ácido carboxílico asociado, tal como TBTU o HATU

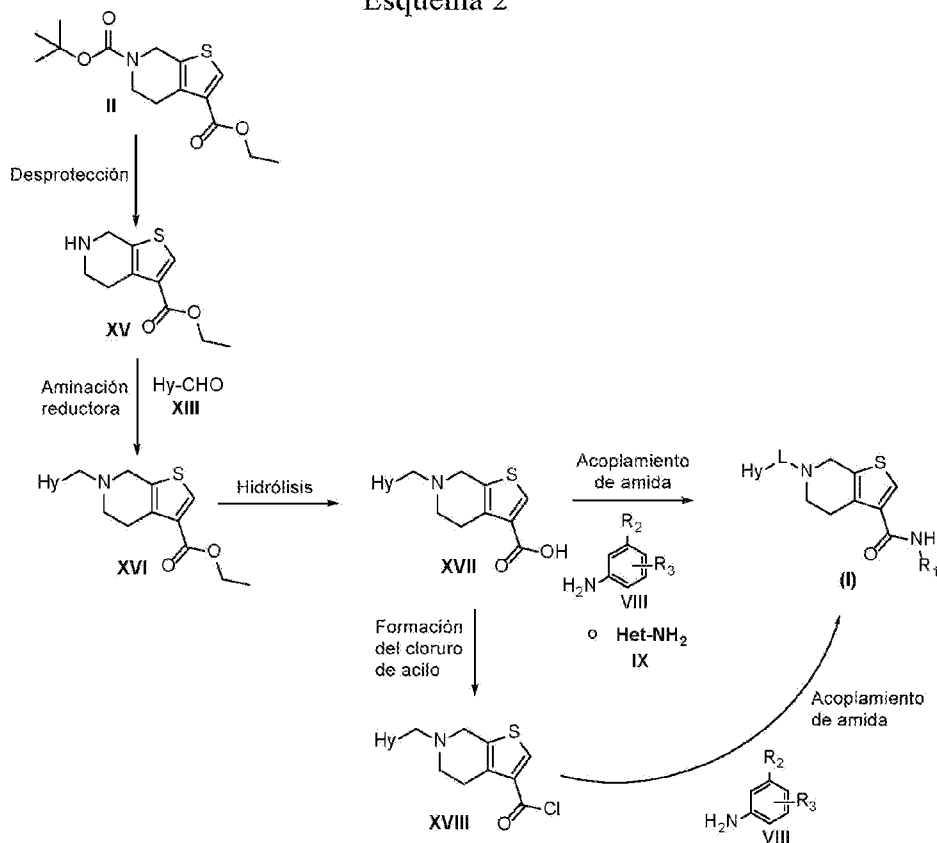
o T3P, y en presencia de una base orgánica, tal como DIPEA o TEA, en un disolvente orgánico adecuado, tal como DCM o DMF, y a una temperatura generalmente en torno a la temperatura ambiente.

- 5 Como alternativa, el intermedio III puede prepararse a partir del intermedio II mediante amidación en presencia de TCFH y 1-metilimidazol para obtener el intermedio de acilimidazolinio activado transitoriamente que se hace reaccionar con la amina VIII o IX apropiada en un disolvente, tal como DMF, a temperatura ambiente. En un enfoque diferente, el intermedio III puede prepararse a partir del intermedio II en presencia de un reactivo clorante apropiado, tal como  $\text{POCl}_3$  o cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en un disolvente, tal como piridina o ciclopentil metil éter, en presencia de una cantidad catalítica de DMF, a una temperatura que oscila entre  $5^\circ\text{C}$  y la temperatura ambiente, para obtener el cloruro de acilo correspondiente que se trata directamente con la amina apropiada VIII o IX.
- 10 De manera diferente, el intermedio IV puede convertirse en el intermedio V aplicando condiciones de aminación reductora con el aldehído X apropiado, con un agente reductor adecuado, tal como  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  o  $\text{NaCNBH}_3$ , en un disolvente adecuado, tal como DCM o EtOH, en presencia de un ácido, tal como ácido acético, y en presencia de un agente deshidratante, tal como sulfato de magnesio, si es necesario, o en presencia de un agente de coordinación adecuado, tal como tetrahidroisopropóxido de titanio, si es necesario, a una temperatura comprendida entre la
- 15 temperatura ambiente y  $50^\circ\text{C}$ . El intermedio V puede convertirse en los compuestos de fórmula (I) realizando un acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig con la amina adecuada utilizando el catalizador de paladio adecuado, tal como RuPhos Pd G3, y la base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, tal como DMF o dioxano. Como alternativa, el intermedio V puede convertirse en los compuestos de fórmula (I) realizando una N-arilación amídica catalizada por Pd con la amida adecuada, utilizando el catalizador de paladio adecuado, tal como  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , con un ligando adecuado, tal como XantPhos, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, en presencia de una cantidad catalítica de triflato de aluminio, a una temperatura de  $110^\circ\text{C}$ .

- 25 En un enfoque diferente, el intermedio VI puede prepararse a partir del intermedio IV aplicando las condiciones de aminación reductora adecuadas descritas anteriormente con el aldehído XI adecuado y transformarse posteriormente en los compuestos de fórmula (I) mediante amidación con el cloruro de acilo XIV adecuado usando la base adecuada, tal como TEA o DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (I) también pueden obtenerse a partir del intermedio IV siguiendo las condiciones de aminación reductora descritas anteriormente y utilizando el aldehído XIII apropiado. De forma diferente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir del intermedio IV mediante amidación con el ácido carboxílico adecuado, aplicando las condiciones descritas anteriormente.

- 30 En otra realización, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según el esquema 2.

Esquema 2



Según el esquema 2, el intermedio XV puede obtenerse a partir del intermedio II en condiciones de desprotección adecuadas, usando, por ejemplo, HCl acuoso o HCl en dioxano o TFA, en un disolvente adecuado, tal como DCM o éter dietílico, a una temperatura adecuada que oscila entre 0 °C y la temperatura ambiente. El intermedio XV puede someterse a aminación reductora para proporcionar el intermedio XVI, con el aldehído apropiado XIII, con un agente reductor adecuado, tal como Na(OAc)<sub>3</sub>BH o NaCNBH<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como DCM o EtOH, en presencia de un ácido, tal como ácido acético, y en presencia de un agente deshidratante, tal como sulfato de magnesio, si es necesario, o en presencia de un agente de coordinación adecuado, tal como tetrahidroisopropóxido de titanio, si es necesario, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 50 °C. Posteriormente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir del intermedio XVI realizando una hidrólisis utilizando una base inorgánica acuosa adecuada, tal como NaOH, en un disolvente adecuado, tal como MeOH, a temperatura ambiente, seguida de un acoplamiento de amida con la amina adecuada VIII o IX, en condiciones adecuadas de acoplamiento de amida, en presencia de un agente que active el ácido carboxílico asociado, tal como TBTU o HATU o T3P, y en presencia de una base orgánica, tal como DIPEA o TEA, en un disolvente orgánico adecuado, tal como DCM o DMF, y a una temperatura generalmente en torno a la temperatura ambiente. Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir del intermedio XVII en presencia de un reactivo clorante apropiado, tal como POCl<sub>3</sub> o cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en un disolvente, tal como piridina o ciclopentil metil éter, si es necesario, en presencia de una cantidad catalítica de DMF, si es necesario, a una temperatura que oscila entre 5 °C y 50 °C, para obtener el correspondiente cloruro de acilo XVIII que puede someterse a un acoplamiento de amida con la amida apropiada VIII utilizando la base apropiada, tal como TEA, en un disolvente apropiado, tal como DCM, aproximadamente a temperatura ambiente.

Los diversos aspectos de la invención descritos en la presente solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar la invención en modo alguno.

#### Preparaciones de los intermedios y ejemplos

Los nombres químicos de los compuestos se generaron con Structure To Name Place IUPAC Name Name de PerkinElmer ChemDraw Professional 19.1.1.21. Todos los reactivos cuya síntesis no se describe en la parte experimental están disponibles en el mercado, son compuestos conocidos o pueden obtenerse a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia.

En los procedimientos que siguen, algunos de los materiales de partida se identifican mediante un número de "intermedio" o "ejemplo" con indicaciones sobre el número de etapa. Esto se facilita únicamente como ayuda para el químico experto.

Un procedimiento "similar" o "análogo" significa que dicho procedimiento puede implicar pequeñas variaciones, por ejemplo, en la temperatura de reacción, la cantidad de reactivo/disolvente, el tiempo de reacción, las condiciones de trabajo o las condiciones de purificación cromatográfica.

#### Abreviaturas - Significado

MR = mezcla de reacción; TEA = trietilamina; HATU = hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; TCFH = hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio; DMF = N,N-dimetilformamida; Et<sub>2</sub>O = éter dietílico; EtOAc = acetato de etilo; THF = tetrahidrofurano; DCM = diclorometano; ACN = acetonitrilo; MeOH = alcohol metílico; IMS = alcohol metilado industrial; TA = temperatura ambiente; LCMS = cromatografía líquida/espectrometría de masas; HPLC = cromatografía líquida de alta presión; TLC = cromatografía en capa fina; SCX = intercambio catiónico sólido; DMSO-d<sub>6</sub> = dimetilsulfóxido deuterado. CDCl<sub>3</sub> = cloroformo deuterado; NaBH<sub>3</sub>CN = cianoborohidruro de sodio; ACN-d<sub>3</sub> = acetonitrilo deuterado; RMN = resonancia magnética nuclear; DIPEA = N,N-diisopropiletilamina; HCOOH = ácido fórmico; UPLC = cromatografía líquida de ultra alta resolución; n-BuLi = n-butil-litio; RuPhos = 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo; XantPhos = 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; Pd(dba)<sub>2</sub> = bis(dibencilidenacetona)paladio(0); RuPhos Pd G3 = metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II); STAB = triacetoxiborohidruro de sodio; AcOH = ácido acético; T3P = anhídrido del ácido propanofosfónico; HPLC prep = cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa; pTLC = cromatografía en capa fina preparativa; FCC = cromatografía en columna rápida; MP = material de partida; eq. = equivalentes.

#### Detalles experimentales generales

##### Caracterización por RMN:

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H se registraron en un espectrómetro Varian MR-400 que funcionaba a 400 MHz (frecuencia de protones), equipado con: una bobina de gradiente Z autoprottegida de 5 mm 1H/nX cabezal de sonda de banda ancha para la detección inversa, unidad de canal de bloqueo digital de deuterio, unidad de detección digital en cuadratura con desplazamiento de frecuencia de offset del transmisor o en Bruker Avance III HD 400 MHz o en Bruker Fourier 300 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan como valores de δ en ppm en relación con el tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Las constantes de acoplamiento (valores de J) se expresan en hercios

## ES 3 029 708 T3

(Hz) y las multiplicidades se indican utilizando las siguientes abreviaturas (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, m = multiplete, a = amplio, nd = no determinado).

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

- 5 En unos pocos casos, algunas señales podrían quedar ocultas bajo la señal del agua o bajo la señal del DMSO u otros disolventes residuales.

### Procedimientos analíticos de LC/UV/MS

Se calcula que los tiempos de retención de LC/MS se verán afectados por un error experimental de  $\pm 0,5$  min.

- 10 Procedimiento 1: Columna Acquity CSH C18 50 mm x 2,1 mm 1,7  $\mu\text{m}$ , mantenida a 40 °C; Fase móvil: eluyente B (ACN/agua 95:5 +0,05% HCOOH) en eluyente A (agua/ACN 95:5 + HCOOH al 0,05 %), del 1 % al 99,9 % en 3,5 min. Caudal: 1 ml/min. Longitud de onda: 210-400 nm DAD. UPLC + Waters PDA + Waters QDA.

Procedimiento 2: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6 x 50 mm, 2,6  $\mu\text{m}$  mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (HCOOH al 0,1 %) en ACN (HCOOH al 0,1 %), del 80 % al 5 % en 3,90 min; Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Plus.

- 15 Procedimiento 3: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6 x 50 mm, 2,6  $\mu\text{m}$  mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (HCOOH al 0,1 %) en ACN (HCOOH al 0,1 %), del 95 % al 20 % en 4,75 min; Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Plus.

Procedimiento 4: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6 x 50 mm, 2,6  $\mu\text{m}$  mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (HCOOH al 0,1 %) en ACN (HCOOH al 0,1 %), del 90 % al 5 % en 3,90 min; Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Plus.

- 20 Procedimiento 5: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6 x 50 mm, 2,6  $\mu\text{m}$  mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (HCOOH al 0,1 %) en ACN (HCOOH al 0,1 %), del 70 % al 5 % en 3,90 min; Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Plus.

- 25 Procedimiento 6: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6 x 50 mm, 2,6  $\mu\text{m}$  mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (HCOOH al 0,1 %) en ACN (HCOOH al 0,1 %), del 70 % al 5 % en 3,90 min; Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/espectrómetro de masas Thermo Scientific ISQ EC.

Procedimiento 7: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6 x 50 mm, 2,6  $\mu\text{m}$  mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (HCOOH al 0,1 %) en ACN (HCOOH al 0,1 %), del 80 % al 5 % en 3,90 min; Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/espectrómetro de masas Thermo Scientific ISQ EC.

- 30 Procedimiento 8: Columna Acquity UPLC BEH Shield RP18, 100 x 2,1 mm, 1,72  $\mu\text{m}$  (cartucho de guarda Plus), mantenida a 40 °C; Fase móvil: ACN en agua + bicarbonato de amonio 10 nM, del 5 % al 95 % en 5,6 min; Caudal: 0,4 ml/min; Longitud de onda: 210-400 nm DAD. UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, UPLC-MS de cuadrupolo único

Procedimiento 9: Columna Acquity UPLC HSS C18, 100 x 2,1 mm, 1,8  $\mu\text{m}$  (cartucho de guarda Plus), mantenida a 40 °C; Fase móvil: ACN (HCOOH al 0,1 %) en agua (HCOOH al 0,1 %), del 5 % al 95 % en 5,6 min; Caudal: 0,4 ml/min; Longitud de onda: 210-400 nm DAD. UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, UPLC-MS de cuadrupolo único

- 35 Procedimiento 10: Columna Acquity UPLC BEH C18, 100 x 2,1 mm, 1,7  $\mu\text{m}$ , mantenida a 40 °C; Fase móvil: ACN (NH<sub>3</sub> al 0,03 %) en agua (NH<sub>3</sub> al 0,03 %), del 5 % al 95 % en 5,6 min; Caudal: 0,4 ml/min; Longitud de onda: 100-800 nm DAD. Acquity UPLC con detector PDA y espectrómetro de masas ZQ.

- 40 Procedimiento 11: Columna Agilent Zorbax 4,6 x 50 mm, 3,5  $\mu\text{m}$ , mantenida a 40 °C; Fase móvil: ACN (HCOOH al 0,1 %) en agua (HCOOH al 0,1 %), del 5 % al 95 % en 2 min; Caudal: 3,0 ml/min; Longitud de onda: 210-400 nm DAD. módulo de separación Waters 2795/2695 + Waters DAD + Micromass ZQ, LC-MS de cuadrupolo único.

Procedimiento 12: Columna UPLC Acquity BEH, 2,1 x 50 mm, 1,7  $\mu\text{m}$ , mantenida a 40 °C; Fase móvil: ACN (NH<sub>3</sub> al 0,03 %) en agua (NH<sub>3</sub> al 0,03 %), del 8 % al 97 % en 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min; Longitud de onda: 210-400 nm DAD. Acquity H-Class UPLC con detector PDA y QDa.

- 45 Procedimiento 13: Columna Waters Sunfire C18, 4,6 x 50 mm, 3,5  $\mu\text{m}$ , mantenida a 40 °C; Fase móvil: ACN en agua + bicarbonato de amonio 10 mM, del 5 % al 95 % en 2,5 min; Caudal: 2,0 ml/min; Longitud de onda: 210-400 nm DAD. Módulo de separación Waters 2795 + Waters DAD + Micromass ZQ, LC-MS de cuadrupolo único

Cuando no se describe la preparación de los materiales de partida, éstos están disponibles en el mercado, son conocidos en la bibliografía o los expertos en la materia pueden obtenerlo fácilmente mediante procedimientos convencionales. Todos los disolventes se adquirieron en fuentes comerciales y se utilizaron sin más purificación.

- 50 La HPLC preparativa se realizó utilizando una HPLC preparativa de fase inversa (C18) tanto en condiciones básicas (ACN+NH<sub>3</sub> al 0,1 %, H<sub>2</sub>O+NH<sub>3</sub> al 0,1 %) como en condiciones ácidas (ACN+HCOOH al 0,1 %, H<sub>2</sub>O+HCOOH al 0,1 %),

y, en el último caso, el residuo se trituró con  $\text{NaHCO}_3$  (solución acuosa al 15 %), luego el precipitado se filtró a través de un embudo Schott, se enjuagó con agua, se transfirió al vial y se secó a un vacío elevado durante la noche a temperatura ambiente o, como alternativa, se utilizó SCX (NH) para obtener la base libre del producto, a menos que se indique lo contrario. La cromatografía en capa fina se realizó en placas de TLC de Merck de gel de sílice 60 F254.

5 La cromatografía en capa fina preparativa (pTLC) se realizó con placas de gel de sílice Uniplate de 1000 micrómetros o de 500 micrómetros. Se realizó una cromatografía en columna rápida.

#### Procedimientos sintéticos generales

##### *Procedimiento general A*

10 A una mezcla del ácido carboxílico requerido (1,00 eq) y HATU (de 1,20 a 2,00 eq) en DMF (concentración 0,1 M) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (de 3,00 a 8,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y, a continuación, se añadió la amina necesaria (1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó que se había consumido el material de partida y, a continuación, se concentró.

##### *Procedimiento general B*

15 El ácido carboxílico requerido (1,00 eq) se suspendió en cloruro de tionilo (30 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en tolueno y se volvió a concentrar para obtener el cloruro de acilo intermedio. A una solución de la anilina requerida (1,00 eq) y TEA (3,00 eq) en DCM (concentración 0,1M) se le añadió el cloruro de acilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó que se había consumido el material de partida y, a continuación, se concentró al vacío.

##### *Procedimiento general C*

A una solución de la amina requerida (1,00 eq) y el aldehído requerido (1,00 eq) en MeOH (concentración 0,03 M) se le añadió isopropóxido de titanio(IV) (3,00 eq) y se sometió a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (2,50 eq) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío.

##### *Procedimiento general D*

25 A una solución del aldehído requerido (1,00 eq) en DCM (concentración 0,1 M) se le añadió la amina requerida (1,10 eq), isopropóxido de titanio(IV) (2,00 eq) y AcOH (3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió STAB (2,00 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS que se había consumido el material de partida. El residuo se cargó en un cartucho Isolute SCX-II, se lavó con MeOH  
30 y se liberó con  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  2 M. El eluido se concentró al vacío.

##### *Procedimiento general E*

35 Se añadió STAB (2,00 eq) a una mezcla de aldehído (1,25 eq), amina (1,00 eq), AcOH (0,01 eq) y  $\text{MgSO}_4$  (4,00 eq) en DCM (15,00 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó que se había consumido el material de partida. La mezcla se repartió entre  $\text{NaHCO}_3$  saturado (acuoso) y DCM, y se volvió a extraer con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío.

##### *Procedimiento general F*

40 A una mezcla del aldehído requerido (1,00 eq) y la amina requerida (1,00 eq) en MeOH (concentración 0,075 M) se le añadió AcOH (10 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM (concentración 0,025 M) y se añadió STAB de sodio (3,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se trató con una solución al 10% de  $\text{KHSO}_4(\text{aq})$ . Tras agitar durante 15 minutos, la mezcla se basificó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos reunidos se filtraron a través de vidrio poroso hidrófobo y se concentraron al vacío.

##### *Procedimiento general G*

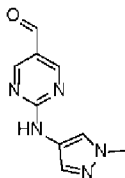
45 A una solución del ácido requerido (1,00 eq), la amina requerida (1,00 a 1,30 eq) y 1-metilimidazol (3,50 eq) en ACN (concentración 0,2 M) se le añadió TCFH (de 1,20 a 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó que se había consumido el material de partida y se repartió entre  $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$  saturado y EtOAc. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con 2x EtOAc y las fases orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de vidrio poroso hidrófobo y se concentraron al vacío.

##### *Procedimiento general H*

A una mezcla del aldehído requerido (1,00 eq) y la amina requerida (1,50 eq) en DMF (concentración 0,075 M) se le añadió AcOH (2,00 eq) y  $\text{MgSO}_4$  (2,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y, a continuación, se añadió STAB (2,00 eq). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante toda la noche. La reacción

se repartió entre DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso. Las fases orgánicas reunidas se filtraron a través de vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se concentró al vacío.

Preparación del intermedio 1: 2-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-carbaldehído



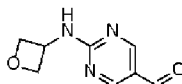
5 Etapa 1: 2-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-carbaldehído

Se disolvió 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (50 mg, 0,351 mmol) en THF (3,5 ml) y después se añadió 1-metil-1H-pirazol-4-amina (41 mg, 0,421 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con la adición de DCM y salmuera. Se separaron las fases y la capa acuosa se lavó con DCM (x2). Todas las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por FCC eluyendo con hexano/EtOAc 1:1 para obtener el producto del título (35 mg, 39 %).

10

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,45 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,92-8,79 (m, 2H), 7,99 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

Preparación del intermedio 20: 2-(Oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbaldehído



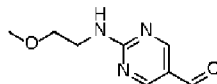
15 Etapa 1: 2-(Oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbaldehído

A una solución de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (50 mg, 0,351 mmol, 1,00 eq) en DMSO (1,5 ml) se le añadieron TEA (0,049 ml, 0,351 mmol, 1,00 eq) y 3-aminoxetano (0,027 ml, 0,386 mmol, 1,10 eq) y la solución se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para obtener el compuesto del título (62 mg, 100 %).

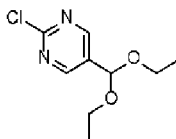
20

LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 180,2; t<sub>R</sub> = 1,00 min, procedimiento 11

Preparación del intermedio 21: 2-((2-Metoxietil)amino)pirimidin-5-carbaldehído



Etapa 1: 2-Cloro-5-(dietoximetil)pirimidina (Intermedio 22)

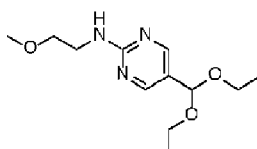


A una suspensión de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (3000 mg, 21,0 mmol, 1,00 eq) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (400 mg, 2,10 mmol, 0,10 eq) en EtOH (60 ml) se le añadió ortoformiato de trietilo (11 ml, 63,1 mmol, 3,00 eq) y la mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadieron 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se evaporó el EtOH. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (120 g, EtOAc al 0-20 % en ciclohexano) para obtener el compuesto del título (3760 mg, 17,4 mmol, 82 %).

30

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (s, 2H), 5,70 (s, 1H), 3,65-3,56 (m, 4H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

Etapa 2: 5-(Dietoximetil)-N-(2-metoxietil)pirimidin-2-amina (Intermedio 23)



## ES 3 029 708 T3

5 A una solución del intermedio 22 (200 mg, 0,923 mmol, 1,00 eq) y 2-metoxietilamina (80  $\mu$ l, 0,923 mmol, 1,00 eq) en DMF (3,0 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (319 mg, 2,31 mmol, 2,50 eq) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, agua/salmuera 1:1 y salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó por FCC en sílice (12 g, EtOAc al 0-80 % en ciclohexano) para obtener el compuesto del título (103 mg, 44 %).

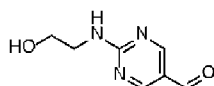
RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,25 (s, 2H), 7,23 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,57-3,44 (m, 8H), 3,26 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Etapa 3: 2-((2-Metoxietil)amino)pirimidin-5-carbaldehído (Intermedio 21)

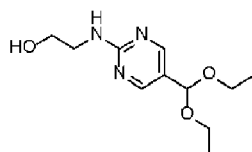
10 A una disolución del intermedio 23 (101 mg, 0,396 mmol, 1,00 eq) en THF (1,0 ml) se le añadió una disolución de HCl 1 M (21 ml, 20,6 mmol, 52,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después a 50 °C durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se basificó con NaOH acuoso 2 M hasta un pH de aproximadamente 13. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos reunidos se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron para obtener el compuesto del título (60 mg, 84 %).

15 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,74 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,36 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,57-3,47 (m, 4H), 3,27 (s, 3H).

Preparación del intermedio 24: 2-(2-Hidroxietilamino)pirimidin-5-carbaldehído



Etapa 1: 2-[[5-(Dietoximetil)pirimidin-2-il]amino]etanol (Intermedio 25)



20 A una solución de 2-cloro-5-(dietoximetil)pirimidina (200 mg, 0,923 mmol, 1,00 eq) y etanolamina (0,056 ml, 0,923 mmol, 1,00 eq) en DMF (3,00 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (319 mg, 2,31 mmol, 2,50 eq) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con agua, agua/salmuera 1:1, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por FCC en sílice (12 g, EtOAc al 0-100 % en c-hex, 15 VC) para obtener el compuesto del título (63 mg, 28 %).

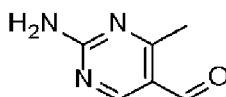
25 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,24 (s, 2H), 7,14 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,59-3,45 (m, 6H), 3,38-3,34 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 6H)

Etapa 2: 2-(2-Hidroxietilamino)pirimidin-5-carbaldehído (Intermedio 24)

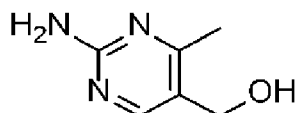
30 A una solución del intermedio 25 (61 mg, 0,253 mmol, 1,00 eq) en THF (1,00 ml) se le añadió una solución de HCl 1 M en  $H_2O$  (13 ml, 13,1 mmol, 52,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después a 50 °C durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se basificó con NaOH acuoso 2 M hasta un pH de aproximadamente 13. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La mayor parte del material permaneció en la capa acuosa. Ésta se concentró y el sólido se trituró en MeOH. El material disuelto se reunió con el extracto orgánico y se concentró para obtener el compuesto del título (42 mg). Se utilizó en la etapa sin más purificación al suponer un rendimiento cuantitativo.

35 LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 168,2;  $t_R$  = 0,88 min, procedimiento 11

Preparación del intermedio 26: 2-Amino-4-metilpirimidin-5-carbaldehído



Etapa 1: (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)metanol (Intermedio 27)



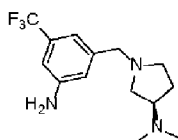
## ES 3 029 708 T3

5 A una suspensión de ácido 2-amino-4-metilpirimidin-5-carboxílico (250 mg, 1,63 mmol, 1,00 eq) en THF (12 ml) se le añadió cloroformiato de isobutilo (0,25 ml, 1,96 mmol, 1,20 eq), seguido de 4-metilmorfolina (0,22 ml, 1,96 mmol, 1,20 eq) a 0 °C. Después de agitar durante 2 horas, el precipitado se eliminó por filtración. Al filtrado se le añadió una solución de NaBH<sub>4</sub> (93 mg, 2,45 mmol, 1,50 eq) en agua (0,60 ml) a 0 °C. Se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa.

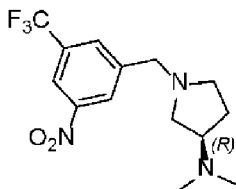
Etapa 2: 2-amino-4-metilpirimidin-5-carbaldehído (Intermedio 26)

10 A una disolución del intermedio 27 (al 100 %, 148 mg, 1,06 mmol, 1,00 eq) en THF (6,00 ml) se le añadió óxido de manganeso(IV) (462 mg, 5,32 mmol, 5,00 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó en EtOAc, se filtró a través de un lecho corto de Celite y se concentró. El producto bruto se utilizó directamente en la etapa siguiente.

Preparación del intermedio 28: (R)-1-(3-Amino-5-(trifluorometil)bencil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina



Etapa 1: (R)-N,N-Dimetil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-3-amina (Intermedio 29)



15 A una solución de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzaldehído (750 mg, 3,42 mmol) y (R)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina (478 µl, 3,77 mmol) en DCM (23,00 ml) a temperatura ambiente se le añadieron isopropóxido de titanio(IV) (2,0 ml, 6,85 mmol) y AcOH (588 µl, 10,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió STAB (1,45 g, 6,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h más. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua y se separaron las fases. La fase acuosa se ajustó a pH 9 mediante la adición de NaOH y se añadió DCM. Las fases reunidas se filtraron a través de un lecho corto de Celite y luego se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con DCM y las fases orgánicas reunidas se filtraron a través de vidrio poroso hidrófobo y se concentraron al vacío. Se llevó a cabo una purificación por FCC de sílice (cartucho de 24 g, NH<sub>3</sub> 2M al 0-5 %/MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (786 mg, 72 %).

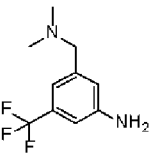
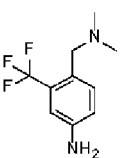
20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), {3,86 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 14,2 Hz, 1H), sistema AB}, 2,79-2,53 (m, 3H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 1H). No se observó el 1H y se supone que se solapa con la señal del DMSO.

25 Etapa 2: (R)-1-(3-Amino-5-(trifluorometil)bencil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (Intermedio 28)

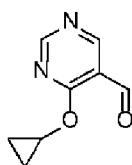
30 Al paladio (al 10 % en peso sobre carbono, 79 mg, 0,739 mmol) se le añadió una solución del intermedio 29 (786 mg, 2,48 mmol) en IMS (24,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho filtrante se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (710 mg, 99 %).

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,94 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,58 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,83-2,69 (m, 3H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 6,8, 8,3 Hz, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H)

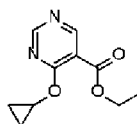
Los productos intermedios indicados en la tabla siguiente se prepararon mediante aminación reductora como se describe para el intermedio 28, etapa 1-2, aplicando las aminas del mercado correspondientes y/o el aril aldehído correspondiente en la etapa 1.

Intermedio n.º	Estructura	Etapas 1 y 2: Cantidad de material de partida (rendimiento)	Etapas 1 y 2: Cantidad de producto final (rendimiento)	Datos
30		dimetilamina (solución 2 M en THF): 0,50 ml, 1,00 mmol (1,1 eq) (84 mg, 37 %)	67 mg (91 %)	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6,93 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,24-2,24 (m, 6H).
31		4-nitro-2-(trifluorometil)benzaldehído: 125 mg, 0,570 mmol dimetilamina (solución 2 M en THF): 0,31 ml, 0,628 mmol (132 mg, 93 %)	104 mg (90 %)	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,24 (s, 6H).

Preparación del intermedio 32: 4-(Ciclopropoxi)pirimidin-5-carbaldehído



Etapas 1 y 2: 4-(Ciclopropoxi)pirimidin-5-carboxilato de etilo (Intermedio 33)



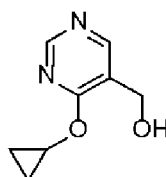
5

Se añadió una solución de ciclopropanol (0,9 M en THF, 2,7 ml, 2,41 mmol, 1,50 eq) a una solución de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 129 mg, 3,22 mmol, 2,00 eq) en THF (2,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó sobre hielo/agua durante 10 min, antes de añadir una solución de 4-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,61 mmol, 1,00 eq) en THF (0,7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo/agua y se añadió NH<sub>4</sub>Cl<sub>(ac)</sub> saturado. La fase acuosa se extrajo con 3x EtOAc y las fases orgánicas reunidas se pasaron a través de vidrio poroso hidrófobo y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (326 mg, 97 %).

10

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 4,6 Hz, 4H).

15 Etapas 1 y 2: [4-(Ciclopropoxi)pirimidin-5-il]metanol (Intermedio 34)



20

Una disolución del intermedio 33 (251 mg, 1,21 mmol, 1,00 eq) en THF anhidro (10,9 ml) se roció con argón durante 10 min y se enfrió sobre un baño de hielo seco/acetona antes de añadir gota a gota LiAlH<sub>4</sub> 2 M (2 M en THF, 0,54 ml, 1,08 mmol, 0,900 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, hasta que la TLC indicó que se había consumido el material de partida y se diluyó con Et<sub>2</sub>O anhidro (10 ml). El matraz se transfirió a un baño de hielo/agua, se añadieron agua (41 µl), NaOH (ac) al 15 % (41 µl) y agua (123 µl) y la mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió MgSO<sub>4</sub> y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se filtró.

## ES 3 029 708 T3

El sólido obtenido se purificó por FCC sobre gel de sílice de 15 µm (cartucho de 25 g, NH<sub>3</sub> 2 M al 0-7 %/MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (107 mg, 53 %).

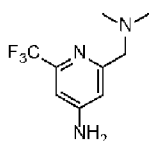
LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 167; t<sub>R</sub> = 0,72 min, procedimiento 12

Etapa 3: 4-(Ciclopropoxi)pirimidin-5-carbaldehído (Intermedio 32)

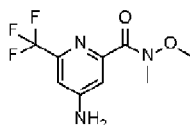
- 5 A una solución del intermedio 34 (130 mg, 0,782 mmol, 1,00 eq) en DCM anhidro (4 ml), agitada sobre un baño de hielo/agua, se le añadió peryodinano de Dess-Martin (431 mg, 1,02 mmol, 1,30 eq). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 2 h y se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5(ac)</sub> al 10 % en peso, seguido de NaHCO<sub>3(ac)</sub> saturado. La solución de NaHCO<sub>3(ac)</sub> se extrajo con DCM y las fases orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de vidrio poroso hidrófobo y se concentraron parcialmente al vacío para obtener el compuesto del título (194 mg, >100 %).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,27 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 0,94-0,85 (m, 4H).

Preparación del intermedio 35: 2-((Dimetilamino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-amina



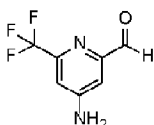
Etapa 1: 4-Amino-N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)picolinamida (Intermedio 36)



- 15 Se preparó a partir de ácido 4-amino-6-(trifluorometil)picolínico (445 mg, 2,16 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (232 mg, 2,37 mmol) según el procedimiento general A. La purificación se realizó por FCC en sílice (cartucho de 80 g, EtOAc al 0-50 % en ciclohexano (+NEt<sub>3</sub> al 0,1 %)) para obtener el compuesto del título (369 mg, 68 %).

- 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,84-6,78 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

Etapa 2: 4-Amino-6-(trifluorometil)picolinaldehído (Intermedio 37)



- 25 A una disolución agitada del intermedio 36 (308 mg, 1,24 mmol) en THF (4,82 ml) enfriada en un baño de hielo/agua se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (2M en THF, 0,62 ml, 1,24 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura interna por debajo de 6 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se diluyó con Et<sub>2</sub>O anhidro (5 ml). Se añadieron agua (47 µl), NaOH<sub>(ac)</sub> al 15% (47 µl) y agua (141 µl), se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Se añadió MgSO<sub>4</sub> anhidro, la mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (252 mg, >100 %), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

- 30 LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 191; t<sub>R</sub> = 0,95 min, procedimiento 12

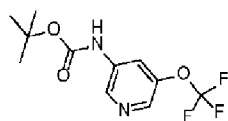
Etapa 3: 2-((Dimetilamino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-amina (Intermedio 35)

Se preparó a partir del intermedio 37 (126 mg, 0,663 mmol) y dimetilamina (disolución 2 M en THF) (0,33 ml, 0,663 mmol) según el procedimiento general D. La purificación se realizó por FCC de sílice (cartucho de 12 g, NH<sub>3</sub> 2 M al 0-8 %/MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 44 %).

- 35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,78-6,77 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,18 (s, 6H).

Preparación del intermedio 38: 5-(Trifluorometoxi)piridin-3-amina (sal clorhidrato)

Etapa 1: N-[5-(Trifluorometoxi)-3-piridil]carbamato de terc-butilo (Intermedio 39)



- 5 Una mezcla de carbamato de terc-butilo (102 mg, 0,868 mmol, 1,20 eq), Xantphos (63 mg, 0,108 mmol, 0,150 eq), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (37 mg, 0,0362 mmol, 0,0500 eq) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (283 mg, 0,868 mmol, 1,20 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó con nitrógeno y se trató con 3-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina (175 mg, 0,723 mmol, 1,00 eq). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho corto de Celite, que se lavó con dioxano y las fases orgánicas reunidas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por FCC en sílice (EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) y se secó al vacío durante una noche para obtener el compuesto del título (115 mg, 0,413 mmol, 57 %).

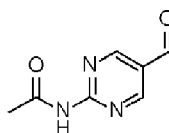
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,33 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 1,54 (s, 9H).

- 10 Etapa 2: 5-(Trifluorometoxi)piridin-3-amina (sal clorhidrato) (Intermedio 38)

A una disolución del intermedio 39 (115 mg, 0,413 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,0 ml, 0,413 mmol, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml) y se filtró. El sólido se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (60 mg, 0,280 mmol, 68 %).

- 15 LC-MS (ESI):  $m/z$  ( $M+1$ ) = 179;  $t_R = 0,88$  min, procedimiento 13

Preparación del intermedio 40: N-(5-Formilpirimidin-2-il)acetamida

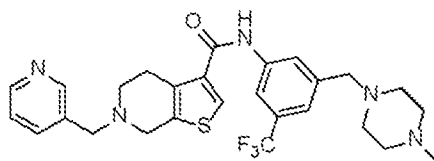


Etapa 1: N-(5-Formilpirimidin-2-il)acetamida (Intermedio 40)

- 20 Se disolvió 2-aminopirimidin-5-carboxaldehído (100 mg, 0,812 mmol, 1,00 eq) en anhídrido acético (2,0 ml, 22,8 mmol, 28,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el sólido precipitó, la reacción se lavó con ciclohexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  2:1 y se filtró, el sólido se lavó con ciclohexano y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (84 mg, 0,509 mmol, rendimiento del 62,6 %).

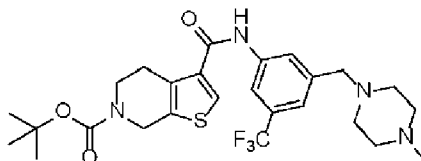
RMN de  $^1\text{H}$  MN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,03 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 2,58 (s, 3H).

- 25 Ejemplo 1: Preparación de N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 1

Etapa 1: 3-((3-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)carbamoyl)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2)



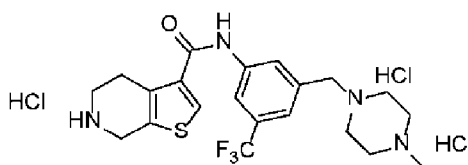
- 30 Se disolvió 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)anilina (1050 mg, 3,84 mmol) en THF seco (volumen: 50 ml, relación: 2,500) en nitrógeno y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min, después se añadió gota a gota  $n\text{-BuLi}$  2,5 M en hexanos (1,342 ml, 3,36 mmol) en 5 min y la reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de 4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(terc-butilo) y 3-etilo (950 mg, 3,05 mmol) en THF
- 35 (volumen: 20 ml, relación: 1,000) durante 10 min, se aumentó la temperatura hasta la temperatura ambiente y se agitó la reacción durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua para inactivar la reacción y el disolvente se evaporó a presión

## ES 3 029 708 T3

reducida. El sólido se disolvió en DCM (50 ml) y la capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml). La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El material bruto se purificó por FCC en fase inversa para obtener el compuesto del título (1,41 g, 2,62 mmol, rendimiento del 86 %).

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,58 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,81 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,91-3,05 (m, 2H), 2,32-2,56 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 2: Triclorhidrato de N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 3)



10 El intermedio 2 (1,41 g, 2,62 mmol) se disolvió en HCl concentrado (3,0 ml, 99 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron 50 ml de etanol a la reacción y el disolvente se evaporó a presión reducida hasta obtener el compuesto del título (1,31 g, 2,391 mmol, rendimiento del 91 %).

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

15 El intermedio 3 (30 mg, 0,055 mmol) y el bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (13,85 mg, 0,055 mmol) se disolvieron en DMF (volumen: 3 ml), y después se añadió DIPEA (0,057 ml, 0,329 mmol) en una porción. La solución se agitó a temperatura ambiente. El material bruto se purificó con una HPLC preparativa (columna XSelect® CSHTM Prep C18 5 μm OBDTM 19 x 100 mm; ACN al 5-95 %/H<sub>2</sub>O (HCOOH al 0,1 %), 20 ml/min, TA). Las fracciones pertinentes se combinaron y cargaron en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavaron con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco metanólico 7 N. El residuo se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (17,6 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 60,7 %).

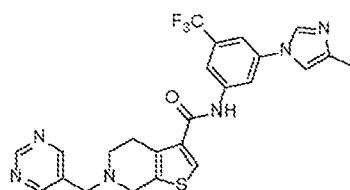
20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, ACN-d<sub>3</sub>) δ ppm 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,60 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,23 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,94 (t a, J = 5,59 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 5,70 Hz, 2H), 2,27-2,53 (s a, 8H), 2,20 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 530,4; t<sub>R</sub> = 0,53, procedimiento 1.

25 El siguiente compuesto se preparó mediante sustitución nucleofílica como se describe para el ejemplo 1, etapas 1-3, aplicando el correspondiente bromuro de bencilo disponible en el mercado en la etapa 3.

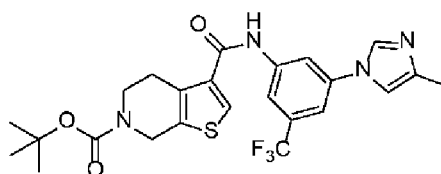
Ej. n.º	Estructura	Cantidad de material de partida	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos
2		Intermedio 3: 50 mg	27,4 mg (57 %)	HPLC prep + SCX	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, ACN-d <sub>3</sub> ) δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,71-8,74 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,71 y 3,72 (2s, 2H cada uno, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t a, J = 5,70 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 5,81 Hz, 2H), 2,27-2,55 (m, 8H), 2,20 (s, 3H)  LC-MS (ESI): Procedimiento 1  t <sub>R</sub> = 0,60 min; m/z (M+1) = 531,4

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



## Ejemplo 3

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



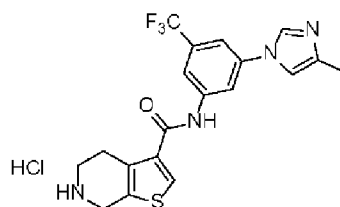
5

A una solución de ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (1,5 g, 5,29 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (1,277 g, 5,29 mmol) en DCM (26,5 ml) se le añadió DIPEA (5,55 ml, 31,8 mmol), seguido de T3P (6,30 ml, 10,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se añadió agua y esta mezcla se agitó durante 10 min.

10 La fase acuosa se lavó con DCM (3 x 50 ml), a continuación, las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante FCC (DCM hasta MeOH al 10 % en DCM) para obtener el compuesto del título (362 mg, 0,715 mmol, rendimiento del 13,50 %).

15 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,52 (s, 1H), 8,19 (q, J = 1,9, 1,4 Hz, 3H), 8,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,46 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,58 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H).

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



20 Se añadió el intermedio 4 (0,362 g, 0,715 mmol) en DCM (3,57 ml) a HCl 4 N en dioxano (0,893 ml, 3,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción hasta que no se observó más precipitación, entonces el precipitado se retiró por filtración para obtener el compuesto del título (0,33 g, 0,745 mmol, rendimiento del 104 %).

25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,36 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

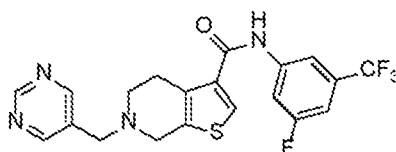
Etapa 3: N-(3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 3)

30 El intermedio 5 (100 mg, 0,246 mmol) y pirimidin-5-carbaldehído (27,9 mg, 0,258 mmol) se suspendieron en AcOH (1230 µl) en una atmósfera de argón y se trataron con STAB (104 mg, 0,492 mmol). La reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se concentró al vacío. La mezcla de reacción seca se volvió a disolver en DCM y se lavó con NaOH 1 M seguido de agua y salmuera. Las capas orgánicas reunidas se concentraron y purificaron mediante HPLC prep para obtener el compuesto del título (22 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 17,94 %).

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,50 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,20 (dd, J = 4,6, 2,6 Hz, 3H), 8,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,90 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

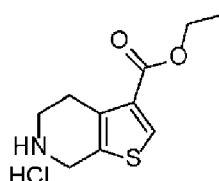
LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 499,0; t<sub>R</sub> = 2,75, procedimiento 3

Ejemplo 4: Preparación de N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



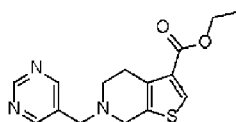
Ejemplo 4

5 Etapa 1: Clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 6)



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

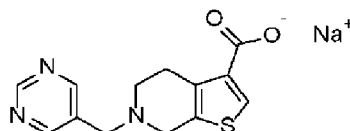
Etapa 2: 6-(Pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 7)



15 El intermedio 6 (3,0 g, 12,11 mmol) y pirimidin-5-carbaldehído (1,309 g, 12,11 mmol) se introdujeron en un matraz en una atmósfera de argón. Se añadió DCM anhidro (121 ml), seguido de AcOH (0,693 ml, 12,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió STAB (5,13 g, 24,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una mezcla de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sat.) y agua 1:1. La fase acuosa se extrajo con DCM dos veces, las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante FCC con DCM/MeOH (DCM hasta MeOH al 10 % en DCM) para obtener el compuesto del título (1,97 g, 6,49 mmol, rendimiento del 54 %).

20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,16 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,84 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: 6-(Pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de sodio (Intermedio 8)



25 A una solución del Intermedio 7 (1,97 g, 6,49 mmol) en MeOH (64,9 ml) se le añadió NaOH 1 N (6,49 ml, 6,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. El disolvente se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título.

30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,10 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,90 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Etapa 4: N-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 4)

35 El intermedio 8 (0,1 g, 0,336 mmol) se disolvió en DMF (0,841 ml) y DCM (2,52 ml) y después se añadieron DIPEA (0,352 ml, 2,018 mmol) y HATU (0,256 g, 0,673 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y después se añadió 3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (0,044 ml, 0,336 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante el fin de semana. A continuación, se añadieron DCM y salmuera a la mezcla de reacción y se agitó durante 20 min. A continuación, se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con agua, se separó y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (DCM:MeOH, de 1:0 a 0:1). Se volvió a purificar

## ES 3 029 708 T3

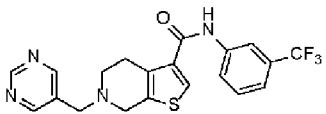
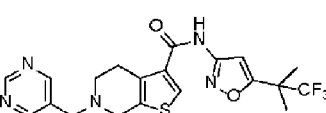
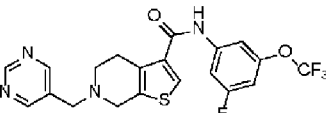
mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 95:5) para obtener el compuesto del título (20 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 14 %).

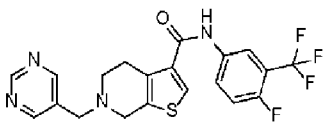
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,52 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,88 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H).

5 LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) = 437,0; *t<sub>R</sub>* = 1,92 min, procedimiento 2

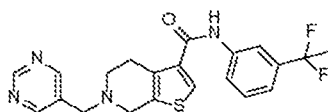
Los siguientes compuestos se prepararon como se describe para el ejemplo 4, etapas 1-4, aplicando la correspondiente arilamina disponible en el mercado en la etapa 4. Estos procedimientos pueden implicar pequeñas variaciones. En algunos casos, cuando la modificación implica a agentes de acoplamiento (por ejemplo, HATU en lugar de T3P) o a condiciones de purificación cromatográfica (por ejemplo, HPLC prep o cromatografía en columna rápida), dichos cambios se indican en la tabla. En el ejemplo 8, el material de partida de la etapa 3 se convirtió en el ácido carboxílico correspondiente mediante el desbloqueo de la sal de sodio obtenida como se describe en el ejemplo 9, etapa 1.

10

Ejemplo n.º	Estructura	Intermedio 8, Cantidad	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
5		100 mg (leq.)	31 mg (22 %)	HPLC prep + lavado con sol. de NaHCO <sub>3</sub>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,35 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,88 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H).</p> <p>LC-MS (ESI): procedimiento 6, <i>t<sub>R</sub></i> = 1,72 min; <i>m/z</i> (M+1) = 419,1.</p>
6		80 mg (leq.) T <sub>3</sub> P (2 eq.) sustituye a HATU	55 mg (45 %)	FCC	<p>RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,27 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,87 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,57 (s, 6H).</p> <p>LC-MS (ESI): procedimiento 2, <i>t<sub>R</sub></i> = 2,01 min; <i>m/z</i> (M+1) = 452,1.</p>
7		100 mg (leq.)	10,7 mg (7 %)	HPLC prep	<p>RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,48 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,73-7,62 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,86 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 5,5 Hz, 2H).</p> <p>LC-MS (ESI): procedimiento 5, <i>t<sub>R</sub></i> =</p>

Ejemplo n.º	Estructura	Intermedio 8, Cantidad	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
8		50 mg (1 eq.) Procedimiento general A	19 mg (23 %)	HPLC prep	2,13 min; $m/z$ (M+1) = 453,01.  RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$ 10,38 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,22 (dd, J = 2,6, 6,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,50 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,89 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,5 Hz, 2H)  LC-MS (ESI): procedimiento 8, $t_R$ = 4,53 min; $m/z$ (M+1) = 437.

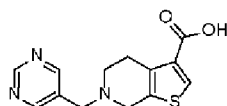
Ejemplo 9: Preparación de N-(3-(1,1-difluoroetil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



5

Ejemplo 9

Etapas 1: Ácido 6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (Intermedio 9)



10

A una disolución del intermedio 7 (880 mg, 2,90 mmol, 1,00 eq) en MeOH (20 ml) se le añadió NaOH 5M<sub>(ac)</sub> (1,50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se neutralizó mediante adición de HCl 1 M<sub>(ac)</sub> y se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua y se filtró para obtener el compuesto del título (478 mg, 57 %)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,16 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,91 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 5,7 Hz, 2H).

15

Etapas 2: N-(3-(1,1-Difluoroetil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 9)

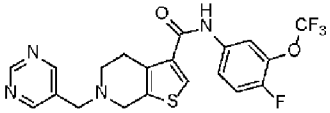
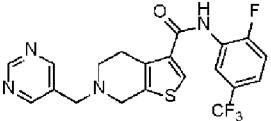
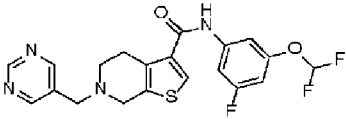
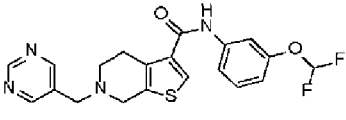
Se preparó partir de 3-(1,1-difluoroetil)anilina (31 mg, 0,197 mmol) y el intermedio 9 (54 mg, 0,197 mmol) según el procedimiento general B. Mediante purificación por HPLC prep en fase inversa (Sunfire C18 3 x 50 mm, 3  $\mu\text{m}$  ACN al 5-95 %/H<sub>2</sub>O (HCOOH al 0,1 %), 1,7 ml/min, TA) se obtuvo el compuesto del título (17,5 mg, 22,2 %).

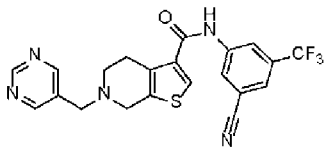
20

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,21 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,89 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,97 (t, J = 18,8 Hz, 3H).

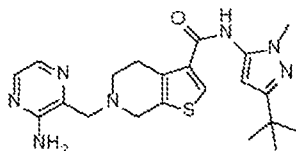
LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+1) = 415;  $t_R$  = 4,28 min, procedimiento 9

Los siguientes compuestos se prepararon mediante acoplamiento de amida como se describe para el ejemplo 9, etapas 1-2, aplicando la correspondiente arilamina disponible en el mercado en la etapa 2.

Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos
10		Anilina: (38,5mg , 0,197 mmol)	15,7 mg (19 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) d 10,34 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,72 (ddd, J = 2,6, 4,2, 9,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,88 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H).
		Intermedio 9: (54 mg 0,197 mmol)			
11		Anilina: (35,3 mg, 0,197 mmol)	4,7 mg (6 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) d 10,10 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 2,3, 6,9 Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,56 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,76 (t, 2H).
		Intermedio 9: (54 mg 0,197 mmol)			
12		Anilina: (35 mg, 0,197 mmol)	4,5 mg (6 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) d 10,38 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,57- 7,53 (m, 1H), 7,47-7,09 (t, J = 74 Hz 1H), 6,88- 6,83 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,87 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,76(t, J = 5,3, 5,3 Hz, 2H).
		Intermedio 9: (54 mg 0,197 mmol)			
13		Anilina: (31,4 mg, 0,197 mmol)	19,5 mg (26 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) d 10,22 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,69 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,3, 8,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 65,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,69 (s,
		Intermedio 9: (54 mg			

Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos
		0,197 mmol)			2H), 2,88 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): procedimiento 8, $t_R$ = 4,17 min; $m/z$ (M+1) = 417,2.
14		Anilina: (38,4 mg, 0,206 mmol)	15,7 mg (19 %)	HPLC prep	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,64 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,43 (dd, J = 8,9 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,90 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,8 Hz, 2H).
		Intermedio 9: (57 mg 0,206 mmol)			LC-MS (ESI): procedimiento 9, $t_R$ = 3,35 min; $m/z$ (M+1) = 444.

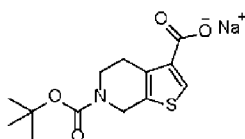
Ejemplo 15: Preparación de 6-((3-aminopirazin-2-il)metil)-N-(3-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



5

Ejemplo 15

Etapas 1: 6-(Terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de sodio (Intermedio 10)



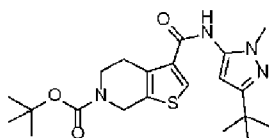
10

Se disolvió 4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(terc-butilo) y 3-etilo (15 g, 48,2 mmol) en MeOH (482 ml), después se añadió NaOH 1 M (120,5 ml, 120,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta obtener la conversión completa. La mezcla de reacción se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,46 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,51 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

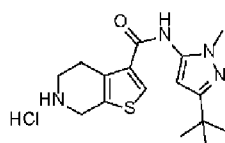
15

Etapas 2: 3-((3-(Terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamoyl)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 11)



- 5 El intermedio 10 (1 g, 3,28 mmol) y HATU (4,982 g, 13,10 mmol) se pesaron en un tubo de reacción que se rellenó con argón (x3). Se añadieron DCM (24,56 ml) y DMF (8,19 ml) a la mezcla de reacción, seguidos de DIPEA (9,16 ml, 52,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió 3-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (0,502 g, 3,28 mmol) y la reacción se calentó hasta 45 °C y se agitó hasta que la LC-MS indicó el consumo del material de partida. Fueron necesarias nuevas adiciones de HATU y DIPEA para obtener una conversión completa. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con DCM/H<sub>2</sub>O (x3) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con solución de NaCl(sat.):H<sub>2</sub>O 1:1, seguida de salmuera. A continuación, las capas orgánicas reunidas se concentraron al vacío para obtener el material bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna rápida (EtOAc al 0-50%/hexano; el producto eluyó con EtOAc al 50 %) para obtener el compuesto del título (1,13 g, 2,70 mmol, rendimiento del 82 %).
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,01 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,59 (m, 5H), 2,82 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (s, 9H).

Etapa 3: Clorhidrato de N-(3-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 12)



- 15 El intermedio 11 (1,13 g, 2,70 mmol) se disolvió en DCM (27,0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota HCl en dioxano (3,37 ml, 13,50 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico para obtener el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,21 (s, 1H), 9,46 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,23 (s, 9H).

- 20 Etapa 4: 6-((3-Aminopirazin-2-il)metil)-N-(3-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 15)

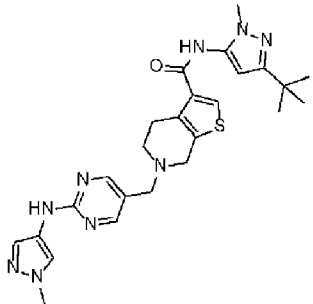
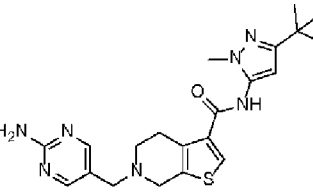
- 25 El intermedio 12 (100 mg, 0,282 mmol) y 3-aminopirazina-2-carbaldehído (41,6 mg, 0,338 mmol) se añadieron a un tubo de reacción pequeño y se rellenaron con argón (x3). Se añadió MeOH (1409 µl) a la mezcla de reacción, seguido de AcOH (48,4 µl, 0,845 mmol) y el tubo se selló y se agitó a 50 °C durante 1 h. A continuación, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (80 mg, 1,268 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C. Fueron necesarias nuevas adiciones de aldehído (2 eq) y NaBH<sub>3</sub>CN (1 eq) para conseguir una conversión completa. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat<sub>3</sub>, se transfirió a un embudo de decantación y el producto deseado se extrajo con DCM (x3), las capas orgánicas reunidas se lavaron una vez con salmuera, se concentraron al vacío y la mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep para obtener el compuesto del título (28 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 23,35 %).
- 30

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,00 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,85 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,74 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,22 (s, 9H).

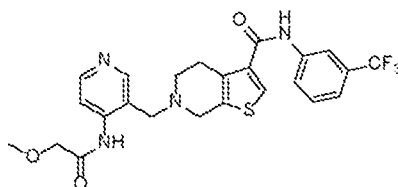
LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 425,8; t<sub>R</sub> = 3,07 min, procedimiento 4

- 35 Los siguientes compuestos se prepararon mediante aminación reductora como se describe para el ejemplo 15, etapas 1-4, aplicando el aril aldehído previamente sintetizado o disponible en el mercado en la etapa 4. Estos procedimientos pueden implicar pequeñas variaciones. En algunos casos, cuando alguna modificación afectó al procedimiento utilizado o a los agentes reductores (por ejemplo, STAB en lugar de NaBH<sub>3</sub>CN) o a las condiciones de purificación cromatográfica, dichos cambios se indican en la tabla.

Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
16		Intermedio 12: 100 mg (1eq.)	21 mg (15 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,96 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 2H),
		Intermedio 1: 1,1 eq.			

Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
					3,60 (s, 3H), 3,58-3,54 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).
26		Procedimiento general C			RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,97 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H).
		Intermedio 12: 50 mg (1 eq.)	12 mg (19 %)	HPLC prep	LC-MS (ESI): procedimiento 2, t <sub>R</sub> = 1,37 min; m/z (M+1) = 506,2.
		2-aminopirimidin-5-carboxaldehído: 1,0 eq.			LC-MS (ESI): procedimiento 9, t <sub>R</sub> = 2,62 min; m/z (M+1) = 426,4

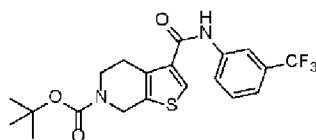
Ejemplo 17: Preparación de 6-((4-(2-metoxiacetamido)piridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



5

Ejemplo 17

Etapa 1: 3-((3-(Trifluorometil)fenil)carbamoyl)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 13)



10

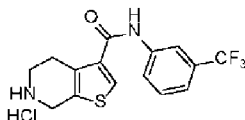
El intermedio 10 (4 g, 13,10 mmol) se disolvió en DMF (32,8 ml) y DCM (98 ml) y después se añadieron DIPEA (4,58 ml, 26,2 mmol) y HATU (9,96 g, 26,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se añadió 3-(trifluorometil)anilina (1,964 ml, 15,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió agua. Esta mezcla se agitó 15 min y las fases se separaron, las fases orgánicas se lavaron con agua, una solución al 5 % en peso de ácido cítrico, dos veces con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por FCC (DCM hasta MeOH al 10 % en DCM) para obtener el compuesto del título (4,36 g, 10,22 mmol, rendimiento del 78 %).

15

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,58 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

## ES 3 029 708 T3

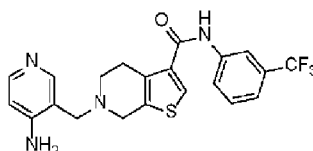
Etapa 2: Clorhidrato de N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 14)



5 El intermedio 13 (2,82 g, 6,61 mmol) se disolvió en una cantidad mínima de DCM (6,01 ml) y después se añadió Et<sub>2</sub>O (60,1 ml), seguido de HCl 4 N en dioxano (16,53 ml, 66,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción hasta que no se observó más precipitación, después se filtró el sólido y el disolvente residual se evaporó al vacío, y se obtuvo el compuesto del título (2,3353 g, 6,44 mmol, rendimiento del 97 %).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,51 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,36 (td, J = 6,5, 5,1 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H).

10 Etapa 3: 6-((4-Aminopiridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 15)



15 El intermedio 14 (100 mg, 0,276 mmol) y 4-aminonicotinaldehído (37,0 mg, 0,303 mmol) se pesaron en un tubo de reacción que se rellenó con argón (x3). Se añadió MeOH (1378 μl), seguido de AcOH (47,3 μl, 0,827 mmol) y la solución se agitó durante 1 h a 50 °C. Se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (78 mg, 1,240 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 50 °C hasta que la LCMS indicó el consumo del material de partida. Fueron necesarias más adiciones de aldehído (1,2 eq) y NaBH<sub>3</sub>CN (1 eq) para conseguir una conversión completa. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con DCM. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y se separaron las capas orgánicas (x3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron una vez con salmuera, se concentraron al vacío y el material bruto se purificó mediante FCC (NH<sub>3</sub> 6,5 M al 0-2 % en MeOH y MeOH al 10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 0,173 mmol, rendimiento del 62,9 %).

20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,35 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,61 (d, J = 3,3 Hz, 4H), 2,87 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 5,7 Hz, 2H).

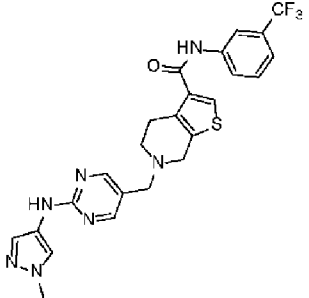
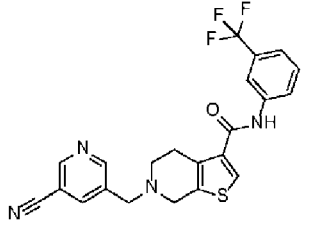
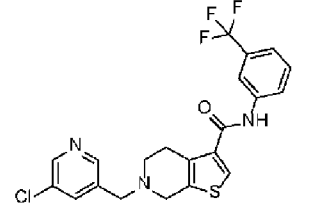
25 Etapa 4: 6-((4-(2-Metoxiacetamido)piridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 17)

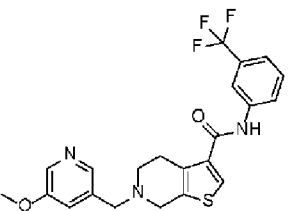
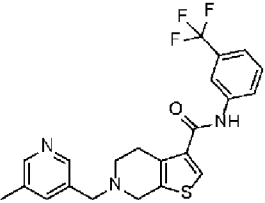
30 Se rellenó con argón (x3) un matraz que contenía el Intermedio 15 (75 mg, 0,173 mmol). Se añadió THF (867 μl) para disolver el material de partida, seguido de TEA (48,3 μl, 0,347 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min antes de añadir cloruro de 2-metoxiacetilo (20,70 mg, 0,191 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y, después de confirmar la finalización por UPLC, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se inactivó con agua. El producto deseado se extrajo con DCM (x3) y las capas orgánicas reunidas se lavaron una vez con salmuera (x1) y se concentraron. El material bruto se purificó por HPLC prep y se trituró con agua para obtener el compuesto de la teja (22,38 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 25,6 %).

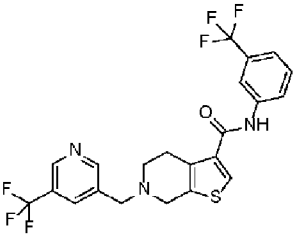
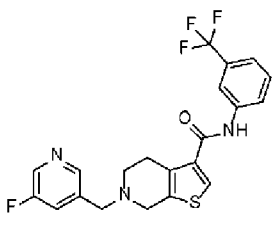
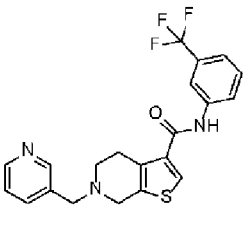
35 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,33 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,49-8,38 (m, 2H), 8,24-8,12 (m, 3H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 505,1; t<sub>R</sub> = 2,27 min, procedimiento 2

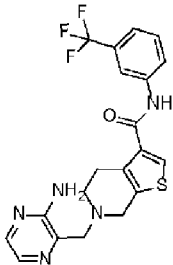
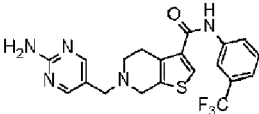
40 Los siguientes compuestos se prepararon mediante aminación reductora como se describe para el ejemplo 17, etapa 1-4, aplicando en la etapa 3 el aril aldehído sintetizado previamente o disponible en el mercado. Estos procedimientos pueden implicar pequeñas variaciones. En algunos casos, cuando las modificaciones afectan al procedimiento utilizado o a las condiciones de purificación cromatográfica, dichos cambios se indican en la tabla.

Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
18		Intermedio 15: 100 mg (1 eq.)	32 mg (23 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ

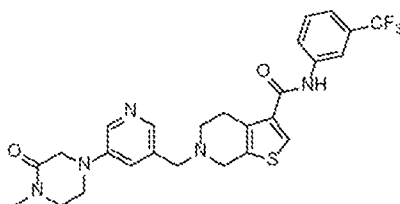
Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos	
		Intermedio 1: 1,1 eq.			10,34 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,73 (d, J = 5,4 Hz, 2H).  LC-MS (ESI): Procedimiento 7  $t_R = 1,87$ min; $m/z$ (M+1) = 514,1	
19		Procedimiento general C	5-Formil-3-piridincarbonitrilo: 22 mg (0,153 mmol)	9,5 mg (14 %)	HPLC prep	RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO) d 10,36 (s, 1H), 8,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,90 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,7 Hz, 2H).  LC-MS (ESI): Procedimiento 9  $t_R = 3,70$ min; $m/z$ (M+1) = 443,2
20		Procedimiento general C	5-Cloro-3-piridincarboxaldehído: 21 mg (0,153 mmol)	9,5 mg (14 %)	HPLC prep	RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO) d 10,36 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,89 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos	
21		Procedimiento general C	24 mg (35 %)	HPLC prep	LC-MS (ESI): Procedimiento 9  t <sub>R</sub> = 3,77 min; m/z (M+1) = 452,4	
		5-Metoxi-3-piridincarboxaldehído: 19 mg (0,153 mmol)			Intermedio 15: 55 mg (1,0 eq)	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 10,36 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 8,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 1,8, 2,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 2H).
		LC-MS (ESI): Procedimiento 9  t <sub>R</sub> = 3,48 min; m/z (M+1) = 448,2				
22		Procedimiento general C	32 mg (47 %)	HPLC prep	LC-MS (ESI): Procedimiento 8  t <sub>R</sub> = 5,03 min; m/z (M+1) = 432,2	
		5-Metil-3-piridincarboxaldehído: 27 mg (0,153 mmol)			Intermedio 15: 55 mg (1,0 eq)	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,75-3,69 (m, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,32-2,30 (m, 3H).
		LC-MS (ESI): Procedimiento 8  t <sub>R</sub> = 5,03 min; m/z (M+1) = 432,2				
23		Procedimiento general C	37 mg (49 %)	HPLC prep	LC-MS (ESI): Procedimiento 8  t <sub>R</sub> = 5,03 min; m/z (M+1) = 432,2	
		5-(Trifluorometil)-3-piridincarboxaldehído: 19 mg (0,153 mmol)			RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 10,36 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 1,4, 12,0 Hz, 2H), 8,22-8,12 (m, 3H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H),	

Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
		Intermedio 15: 55 mg (1,0 eq.)			3,87 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,90 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): Procedimiento 8 $t_R = 4,07$ min; m/z (M+1) = 486,2
24		Procedimiento general C  5-Fluoronicotinaldehído: 16 mg (0,153 mmol)	33 mg (49 %)	HPLC prep	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$ 10,36 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,76 (t, J = 5,5 Hz, 2H). LC-MS (ESI): Procedimiento 9 $t_R = 3,57$ min; m/z (M+1) = 436,2
25		Procedimiento general C  3-Piridincarboxaldehído: 20 mg (0,153 mmol)	28 mg (43 %)	HPLC prep	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$ 10,48 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,64 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,03-2,91 (m, 4H). LC-MS (ESI): Procedimiento 9 $t_R = 3,24$ min; m/z (M+1) = 418,2
27		Procedimiento general C  Tratamiento: La mezcla de reacción se lavó con	27 mg (21 %)	HPLC prep	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz,

Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
		NH <sub>4</sub> Cl, agua, agua:salmuera (1:1) y salmuera y después se concentró			1H), 7,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,94 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 5,8 Hz, 2H).
		3-Aminopirazina-2-carbaldehído: 38 mg (0,306 mmol, 1,0 eq.)			LC-MS (ESI): Procedimiento 8
		Intermedio 15: 100 mg (1,0 eq)			t <sub>R</sub> = 4,71 min; m/z (M+1) = 434,2
28		Procedimiento general H			RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,35 (s, 1H), 8,20 (s, 3H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,87 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 5,7 Hz, 2H).
		2-Aminopirimidin-5-carboxaldehído: 30 mg, 0,244 mmol, (1,47 eq)	34 mg (47 %)	HPLC prep	LC-MS (ESI): Procedimiento 9
		Intermedio 15: 60 mg (1,0 eq)			t <sub>R</sub> = 4,21 min; m/z (M+1) = 434,5

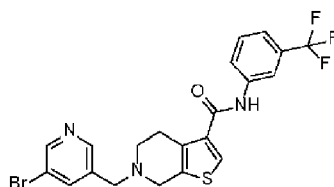
Ejemplo 29: Preparación de 6-((5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



5

Ejemplo 29

Etapas 1: 6-((5-Bromopiridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 41)



52

A una mezcla de intermedio 14 (200 mg, 0,613 mmol, 1,00 eq), MgSO<sub>4</sub> (148 mg, 1,23 mmol, 2,00 eq) y 5-bromo-3-piridincarboxaldehído (114 mg, 0,613 mmol, 1,00 eq) en DCM (10 ml) se le añadió STAB (325 mg, 1,53 mmol, 2,50 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla se añadió lentamente a una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron. El compuesto bruto se purificó y el residuo se purificó por FCC de sílice (cartucho de 12 g, EtOAc al 0-70 % en ciclohexano) para obtener el compuesto del título (128 mg, 0,257 mmol, 42 %).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,34 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,67-3,65 (m, 2H), 2,88 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 5,7 Hz, 2H).

Etapa 2: 6-((5-(4-Metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 29)

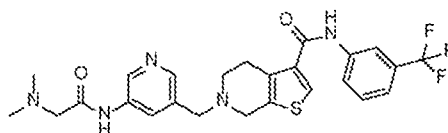
Una mezcla del intermedio 41 (50 mg, 0,101 mmol, 1,00 eq), 1-metilpiperazin-2-ona (13 mg, 0,111 mmol, 1,10 eq) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66 mg, 0,201 mmol, 2,00 eq) en 1,4-dioxano anhidro (1,50 ml) se desgasificó y se añadió RuPhos Pd G3 (8,4 mg, 0,0101 mmol, 0,10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en una atmósfera de argón durante 21 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de un lecho corto de Celite y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (Sunfire C18 19 x 150 mm, 10 um, ACN al 20-80 %/H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> 10 mM), 20 ml/min, TA) produjo el compuesto del título (15,8 mg, 29 %).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,36 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,31 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,57 (dd, J = 4,3, 6,4 Hz, 2H), 3,46 (dd, J = 4,4, 6,6 Hz, 2H), 2,92-2,91 (m, 3H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,74 (t, J = 5,8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 530; t<sub>R</sub> = 3,06 min, procedimiento 9

El siguiente compuesto se preparó mediante acoplamiento de C-N de Hartwig-Buchwald como se describe para el ejemplo 29, etapa 1-2, aplicando la amina disponible en el mercado en la etapa 2. Estos procedimientos pueden implicar pequeñas variaciones.

Ej. n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
30		Intermedio 41: 50 mg, 0,101 mmol (1 eq.) 1,4-tiazinano 1,1-dióxido: 15 mg, 0,111 mmol, 1,10 eq	7 mg (13 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,36 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 1,7, 2,7 Hz, 1H), 3,87-3,81 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,20-3,15 (m, 4H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 2H).  LC-MS (ESI): Procedimiento 9, t <sub>R</sub> = 3,21 min; m/z (M+1) = 551,3

Ejemplo 31: Preparación de N-6-((5-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 31

Etapa 1: Preparación de N-6-((5-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 31)

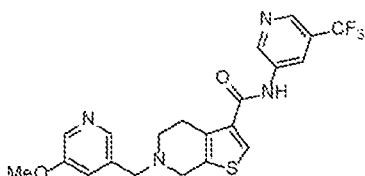
Una mezcla desgasificada (argón) de trifluorometanosulfonato de aluminio (1,9 mg, 4,03 μmol, 0,100 eq), intermedio 41 (20 mg, 0,0403 mmol, 1,00 eq), 2-(dimetilamino)acetamida (4,1 mg, 0,0403 mmol, 1,00 eq), Pd(dba)<sub>2</sub> (2,3 mg, 4,03 μmol, 0,100 eq), XantPhos (2,3 mg, 4,03 μmol, 0,100 eq) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13 mg, 0,0403 mmol, 1,00 eq) en tolueno (2,00

## ES 3 029 708 T3

ml) se calentó a 110 °C durante 64 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El material bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Luna Phenyl-Hexyl 21,2 x 150 mm, 10 µm, MeOH al 20-80 %/H<sub>2</sub>O (AF al 0,1 %), 20 ml/min, TA) para obtener el compuesto del título (7 mg, 34 %).

- 5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,37 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,90 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 6H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 518,3; t<sub>R</sub> = 2,71 min, procedimiento 9.

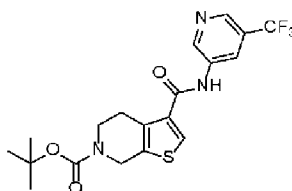
Ejemplo 32: Preparación de 6-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



10

Ejemplo 32

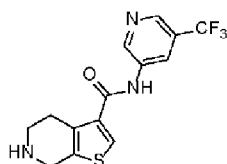
Etapa 1: Preparación de 3-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoyl)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 42)



- 15 Se preparó a partir de ácido 6-terc-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (250 mg, 0,882 mmol, 1,00 eq) y 5-(trifluorometil)piridin-3-amina (157 mg, 0,971 mmol, 1,10 eq) según el procedimiento general G. El residuo se purificó por FCC de sílice (cartucho de 80 g, EtOAc al 0-25 % en ciclohexano + NEt<sub>3</sub> al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (265 mg, 70 %).

- 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,63 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,58 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,61-3,56 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 43)



- 25 A una disolución agitada del intermedio 42 (290 mg, 0,678 mmol, 1,00 eq) en DCM anhidro (6,78 ml), enfriada sobre un baño de hielo/agua en una atmósfera de argón se le añadió TFA (0,52 ml, 6,78 mmol, 10,0 eq) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Se añadió más TFA (0,17 ml, 2,26 mmol, 3,33 eq), se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en DCM:MeOH 1:1 y se aplicó a un cartucho Isolute SCX-II de 5 g preacondicionado con MeOH, se lavó con MeOH, y después se liberó con NH<sub>3</sub> 2 M/MeOH. El eluyente de NH<sub>3</sub> 2 M/MeOH se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (193 mg, 87 %).

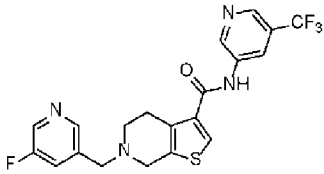
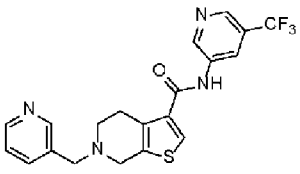
- 30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,58 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,78-2,73 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de 6-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 32)

- 35 Se preparó a partir del intermedio 43 (45 mg, 0,138 mmol) y 5-metoxi-3-piridincarboxaldehído (18 mg, 0,131 mmol) según el procedimiento general D. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (Xbridge Phenyl 19 x 150 mm, 10 µm, MeOH al 40-100 %/agua (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM), 20 ml/min, TA) produjo el compuesto del título (19 mg, 30 %).

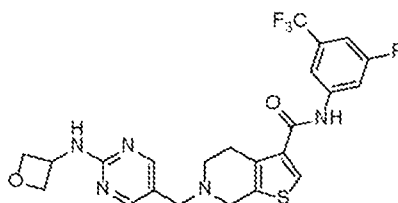
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,61 (s, 1H), 9,13 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,69 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 8,60-8,59 (m, 1H), 8,23 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 8,19-8,16 (m, 2H), 7,36 (dd,  $J = 1,8, 2,8$  Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H). LC-MS (ESI):  $m/z$  ( $M+1$ ) = 449,4;  $t_R = 2,95$  min, procedimiento 9.

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon mediante aminación reductora como se describe para el ejemplo 32, etapa 1-3, aplicando en la etapa 3 el aril aldehído sintetizado previamente o disponible en el mercado. Estos procedimientos pueden implicar pequeñas variaciones. En algunos casos, cuando la modificación implicaba agentes reductores (por ejemplo,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  en lugar de STAB) o condiciones de purificación cromatográfica, dichos cambios se indicaron en la tabla.

Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
33		Intermedio 43: 49 mg, 0,151 mmol (1 eq.)	35 mg (54 %)	HPLC prep	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,60 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,59 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,47 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,18 (s,
		5-fluoropiridin-3-carbaldehído: 18 mg, 0,144 mmol, (0,95 eq)			1H), 7,72 (ddd, $J = 1,7, 2,7, 9,8$ Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,79-2,74 (m, 2H). LC-MS (ESI): Procedimiento 9 $t_R = 3,05$ min; $m/z$ ( $M+1$ ) = 437,2
34		Intermedio 43: 48 mg, 0,147 mmol (1 eq.)	40 mg (67 %)	HPLC prep	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$ 10,60 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,61-8,58 (m, 1H), 8,57 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,51 (dd, $J = 1,7, 4,8$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79 (td, $J = 1,9, 7,8$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J = 0,7, 4,8, 7,8$ Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 2H).
		3-piridincarboxaldehído: 0,013 ml, 0,140 mmol (0,95 eq)			LC-MS (ESI): Procedimiento 9

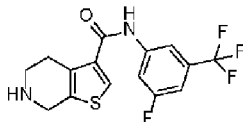
Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
35		Intermedio 43 Sal HCl: 50 mg, 0,13 mmol (1 eq.)  2-aminopirimidin-5-carboxaldehído: 16 mg, 0,13 mmol (1,00 eq)	19 mg (31 %)	HPLC prep	$t_R = 2,72$ min; $m/z$ (M+1) = 419,3  RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 10,59 (s, 1H), 9,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,60 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,88 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H).  LC-MS (ESI): Procedimiento 9  $t_R = 4,02$ min; $m/z$ (M+1) = 435,3
36		Intermedio 43: 109 mg, 0,336 mmol (1 eq.)  3-Aminopirazina-2-carbaldehído: 41 mg, 0,336 mmol, (1,00 eq)	30 mg (20 %)	HPLC prep	$t_R = 4,14$ min; $m/z$ (M+1) = 435,2  RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 10,61 (s, 1H), 9,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,91 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,8 Hz, 2H).  LC-MS (ESI): Procedimiento 8

Ejemplo 37: Preparación de N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-6-[[2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-il]metil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



## Ejemplo 37

Etapa 1: Preparación de N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 44)



- 5 A una solución de ácido 6-terc-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (1590 mg, 5,61 mmol, 1,00 eq) y HATU (2560 mg, 6,73 mmol, 1,20 eq) en DMF (22,50 ml) se le añadió DIPEA (2,9 ml, 16,8 mmol, 3,00 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de añadir 3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (1055 mg, 5,89 mmol, 1,05 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. La mezcla de reacción se purificó por FCC de sílice (EtOAc/ciclohexano del 0 % al 100 %) para producir
- 10 3-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-4,7-dihidro-tieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (1,35 g, 3,04 mmol, 1,00 eq) que se disolvió en DCM (35 ml) y se añadió TFA (5,0 ml, 65,9 mmol, 21,7 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se repartió entre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml) y EtOAc (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de vidrio poroso hidrófobo y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó
- 15 sobre sílice FCC (EtOAc/ciclohexano del 0 % al 100 %, seguido de EtOAc:EtOH 3:1/EtOAc del 0 % al 100 %) para producir el compuesto del título (500 mg, 2,69 mmol, rendimiento del 48 %).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (td, J = 2,1, 10,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,15 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,27-1,22 (m, 1H).

- 20 Etapa 2: Preparación de N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-6-[[2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-il]metil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 37).

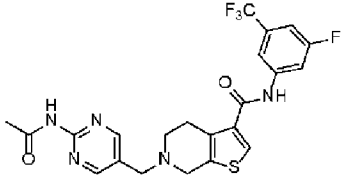
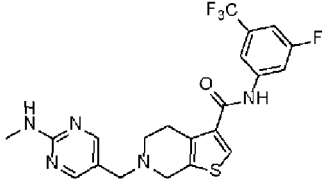
- Se preparó a partir del intermedio 20 (62 mg, 0,34 mmol, 1,00 eq) y el intermedio 44 (119 mg, 0,34 mmol, 1,00 eq) según el procedimiento general C. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Luna Phenyl-Hexyl 21,2 x 150 mm, 10 μm, MeOH al 20-80 %/H<sub>2</sub>O (AF al 0,1 %), 20 ml/min, TA). El sólido resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se liofilizó para
- 25 obtener el compuesto del título (12 mg, 7 %).

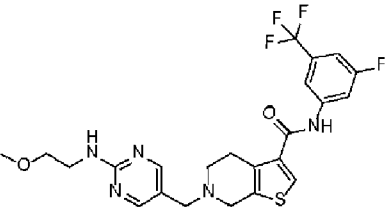
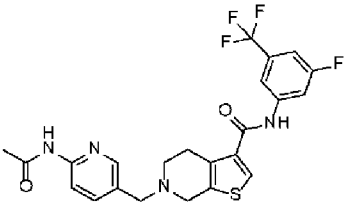
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,52 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,99-7,90 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,77 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 2H).

LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 508,2; t<sub>R</sub> = 2,95 min, procedimiento 8.

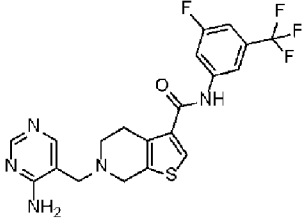
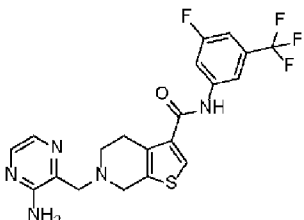
- 30 Los siguientes compuestos se prepararon mediante aminación reductora como se describe para el ejemplo 37, etapa 1-2, aplicando en la etapa 2 el aril aldehído sintetizado previamente o disponible en el mercado. Estos procedimientos pueden implicar pequeñas variaciones. En algunos casos, cuando la modificación implicaba agentes reductores (por ejemplo, NaBH<sub>3</sub>CN en lugar de STAB) o condiciones de purificación cromatográfica, dichos cambios se indicaron en la tabla.

Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
38		Procedimiento general D Intermedio 44: 40 mg, 0,116 mmol (1 eq.) 2-aminopirimidin-5-carboxaldehído: 14 mg, 0,116 mmol (1 eq.)	6 mg (10 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,53 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 6,59 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,87 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,71

Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
39		Procedimiento general E  Intermedio 44: 60 mg, 0,17 mmol (1 eq.)  Intermedio 40: 35 mg, 0,21 mmol (1,2 eq)	27 mg (31 %)	HPLC prep	(t, J = 5,8 Hz, 2H).  LC-MS (ESI): Procedimiento 9  t <sub>R</sub> = 3,28 min; m/z (M+1) = 452,2  RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,50-10,33 (m, 2H), 8,53 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,65-3,55 (m, 4H), 2,81 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H).  LC-MS (ESI): Procedimiento 9  t <sub>R</sub> = 3,37 min; m/z (M+1) = 494,5
40		Procedimiento general E  Intermedio 44: 60 mg, 0,17 mmol (1 eq.)  2-(metilamino)piridin-5-carbaldehído: 29 mg, 0,2 mmol (1,2 eq)	20 mg (20 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,87 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,71 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 2H).

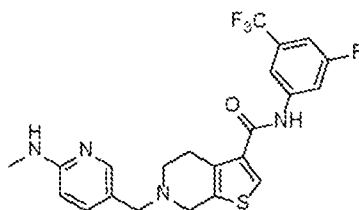
Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
41		<p>Procedimiento general F</p> <p>Intermedio 44: 64 mg, 0,186 mmol (1 eq.)</p> <p>Intermedio 21: 42 mg, 0,371 mmol (2,0 eq)</p>	31 mg (33 %)	HPLC prep	<p>LC-MS (ESI): Procedimiento 9</p> <p><math>t_R = 3,42</math> min; <math>m/z</math> (M+1) = 466,2</p> <p>RMN de <math>^1H</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,46-3,43 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,87 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H).</p> <p>LC-MS (ESI): Procedimiento 8</p> <p><math>t_R = 4,87</math> min; <math>m/z</math> (M+1) = 510,5</p>
42		<p>Procedimiento general C</p> <p>Intermedio 44: 80 mg, 0,232 mmol (1 eq.)</p> <p>N-(5-formil-2-piridil)acetamida : 38 mg, 0,232 mmol (1 eq)</p>	69 mg (60 %)	HPLC prep	<p>RMN de <math>^1H</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,53-10,48 (m, 2H), 8,27 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,88 (dd, J = 5,3, 5,3 Hz, 2H), 2,74 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H).</p>



Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
45		Procedimiento general C	29 mg (22 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,55 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,91 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H).
		Intermedio 44: 100 mg, 0,290 mmol (1 eq)			LC-MS (ESI): Procedimiento 8
		4-aminopirimidin-5-carboxaldehído (35 mg, 0,40 mmol, 1,5 eq)			t <sub>R</sub> = 4,63 min; m/z (M+1) = 452,4
46		Procedimiento general C	9 mg (6 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,54 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 3H), 7,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,88 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 5,8 Hz, 2H).
		Intermedio 44: 100 mg, 0,29 mmol (1 eq)			LC-MS (ESI): Procedimiento 8
		3-Aminopirazina-2-carbaldehído: 35 mg, 0,40 mmol (1,5 eq)			t <sub>R</sub> = 4,96 min; m/z (M+1) = 452,2
47		Procedimiento general C	7,5 mg (5,5 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,52 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97-7,93 (m,
		Intermedio 44: 100 mg, 0,29 mmol (1 eq)			

Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
		<p>Intermedio 26 : 80 mg, 0,29 mmol (1 eq, se supone puro al 50 %)</p>			<p>2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,86 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H).</p> <p>LC-MS (ESI): Procedimiento 9</p> <p><math>t_R = 3,42</math> min; <math>m/z</math> (M+1) = 466,2</p>

Ejemplo 48: Preparación de N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-6-[[6-(metilamino)-3-piridil]metil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



5

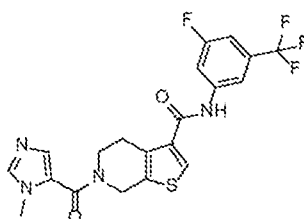
Ejemplo 48

Etapa 1: Preparación de N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-6-[[6-(metilamino)-3-piridil]metil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 48)

A una solución de la sal HCl del intermedio 44 (150 mg, 0,394 mmol, 1,00 eq), DIPEA (0,14 ml, 0,788 mmol, 2,00 eq) y 6-(metilamino)piridin-3-carbaldehído (54 mg, 0,394 mmol, 1,00 eq) en MeOH (7,5 ml) se le añadió isopropóxido de titanio(IV) (0,35 ml, 1,18 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (62 mg, 0,985 mmol, 2,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se diluyó con DCM, se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl y el sólido se filtró. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó dos veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se filtraron a través de vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se concentró al vacío para obtener 190 mg de material bruto. El compuesto se purificó por HPLC preparativa (Sunfire C18 19 x 150 mm, 10 μm, ACN al 20-80 %/H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> 10 mM), 20 ml/min, TA) para obtener el compuesto del título (29 mg, 0,0579 mmol, 15 %).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,52 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99-7,90 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,45-6,41 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,86 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,71 (t, J = 5,8 Hz, 2H). LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+1) = 465,2;  $t_R = 2,98$  min, procedimiento 9

20 Ejemplo 49: Preparación de N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



## ES 3 029 708 T3

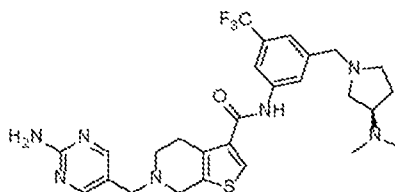
### Ejemplo 49

Etapa 1: Preparación de *N*-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(1-metil-1*H*-imidazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 49)

5 Se preparó a partir de ácido 1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxílico (22 mg, 0,174 mmol, 1,20 eq) y el intermedio 44 (50 mg, 0,145 mmol, 1,00 eq) según el procedimiento general A. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Xbridge Phenyl 19 x 150 mm, 10  $\mu$ m, MeOH al 40-100 %/H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> 10 mM), 20 ml/min, TA) para obtener el producto bruto (34 mg). Éste se volvió a purificar por HPLC preparativa (Sunfire C18 19 x 150 mm, 10  $\mu$ m, ACN al 5-60 %/H<sub>2</sub>O (AF al 0,1 %), 20 ml/min, TA) para producir el compuesto del título (16 mg, 25 %).

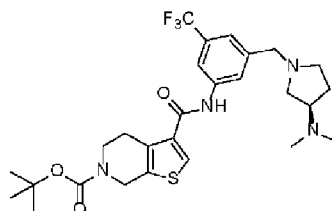
10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,58 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,89 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,05-2,98 (m, 2H). LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) = 453,3; *t<sub>R</sub>* = 3,71 min, procedimiento 9

Ejemplo 50: Preparación de (*R*)-6-((2-aminopirimidin-5-il)metil)-*N*-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-carboxamida



15 Ejemplo 50

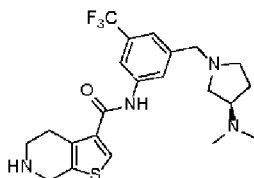
Etapa 1: Preparación de (*R*)-3-((3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-6(5*H*)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 45)



20 Se preparó a partir de ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-carboxílico (350 mg, 1,24 mmol, 1,0 eq) y el intermedio 28 (355 mg, 1,24 mmol, 1,0 eq) según el procedimiento general G. El residuo se purificó por FCC de sílice (cartucho de 40 g, NH<sub>3</sub> 2 M al 0-10 %/MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (580 mg, 84 %).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,29-8,22 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,70-3,55 (m, 5H), 3,05-2,96 (m, 4H), 2,82 (s, 6H), 2,57 (dd, *J* = 6,4, 11,5 Hz, 1H), 2,46-2,23 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,48 (s, 9H)

25 Etapa 2: Preparación de (*R*)-*N*-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-carboxamida (Intermedio 46)



30 A una disolución del intermedio 45 de terc-butilo (576 mg, 1,04 mmol) en DCM anhidro (10,4 ml), agitada sobre un baño de hielo/agua en una atmósfera de argón, se le añadió TFA (1,6 ml, 20,8 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH, se aplicó a un cartucho Isolute SCX-II de 20 g preacondicionado con metanol, se lavó con MeOH y después se liberó con NH<sub>3</sub> 2 M/MeOH. El eluyente de NH<sub>3</sub> 2 M/MeOH se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (356 mg, 75 %).

35 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,00-7,92 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,71 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,87-2,54 (m, 5H), 2,45 (dd, *J* = 6,3, 8,5 Hz, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 1H)

Etapa 3: Preparación de (R)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 50).

Se preparó a partir del intermedio 46 (58 mg, 0,128 mmol) y 2-aminopirimidin-5-carbaldehído (15 mg, 0,122 mmol) según el procedimiento general D. Una purificación por HPLC preparativa de fase inversa (Sunfire C18 19 x 150 mm, 10 µm, acetonitrilo al 20-80 %/agua (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM), 20 ml/min, TA), seguida de una repurificación (Luna Phenyl-Hexyl 21,2 x 150 mm, 10 µm, MeOH al 5-60 %/agua (AF al 0,1 %), 20 ml/min, TA) produjo la sal formiato del compuesto del título. El material se disolvió en MeOH, se aplicó a un cartucho Isolute SCX-II de 2 g preacondicionado con MeOH, se lavó con MeOH y luego se liberó con NH<sub>3</sub> 2 M/MeOH. El eluyente de NH<sub>3</sub> 2 M/MeOH se concentró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (23 mg, 33 %).

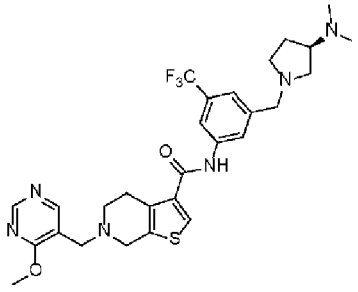
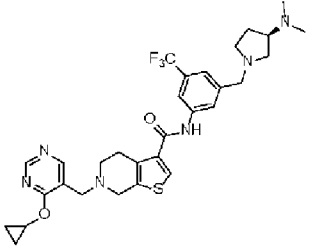
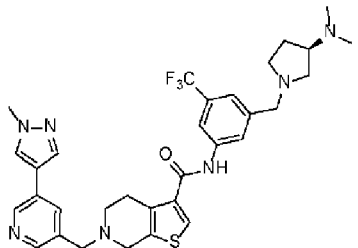
10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,30 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,11-8,08 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,56 (s, 2H), 3,69 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,60-3,53 (m, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,72-2,64 (m, 4H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 5,7, 7,7 Hz, 1H), 2,07 (s, 6H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 1H).

LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 560,1; t<sub>R</sub> = 3,91 min, procedimiento 10

Los siguientes compuestos se prepararon mediante aminación reductora como se describe para el ejemplo 50, etapa 1-3, aplicando en la etapa 3 el aril aldehído sintetizado previamente o disponible en el mercado. Estos procedimientos pueden implicar pequeñas variaciones. En algunos casos, cuando la modificación implicaba agentes reductores (por ejemplo, NaBH<sub>3</sub>CN en lugar de STAB) o condiciones de purificación cromatográfica, dichos cambios se indicaron en la tabla.

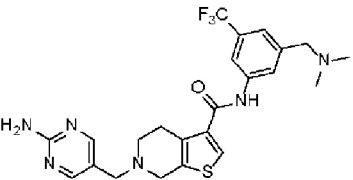
15

Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
51		Procedimiento general D	25 mg (45 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,33 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,96 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,74-3,68 (m, 3H), 3,57 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 5,5, 7,7 Hz, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,75 (d, J = 22,0 Hz, 6H), 1,68-1,60 (m, 1H).
		Intermedio 46: 40 mg, 0,088 mmol (1 eq)			
		4-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-5-carbaldehído: 26 mg, 0,088 mmol (1 eq)			
					LC-MS (ESI): Procedimiento 9
					t <sub>R</sub> = 2,59 min; m/z (M+1) = 605,4
52		Procedimiento general D	22 mg (43 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,33 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,73-3,68 (m, 5H), 3,57 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H).
		Intermedio 46: 40 mg, 0,088 mmol (1 eq)			
		4-metoxipirimidin-5-carbaldehído:			

Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
		12 mg, 0,088 mmol (1 eq)			2H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 5,7, 7,8 Hz, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H).  LC-MS (ESI): Procedimiento 9  $t_R = 2,23$ min; $m/z$ (M+1) = 575,4
53		Procedimiento general D	9,8 mg (10 %)	HPLC prep	RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 10,33 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,57 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 4H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 5,6, 7,7 Hz, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 0,86-0,72 (m, 4H).  LC-MS (ESI): Procedimiento 9  $t_R = 2,29$ min; $m/z$ (M+1) = 601,5
		Intermedio 46: 70 mg, 0,15 mmol (1 eq)			
54		Procedimiento general C	39 mg (34 %)	HPLC prep	RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 10,32 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,90 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,73-2,55 (m, 3H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H). pico de
		Intermedio 46: 83 mg, 0,183 mmol (1 eq)			
		5-(1-metilpirazol-4-il)piridin-3-carbaldehído: 34 mg, 0,183 mmol (1 eq)			

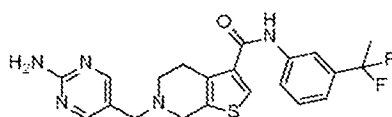
Ejemplo n.º	Estructura	Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Purificación	Datos
					CH <sub>2</sub> bajo el pico de DMSO.
					LC-MS (ESI): Procedimiento 9
					t <sub>R</sub> = 2,16 min; m/z (M+1) = 624,2

Los siguientes compuestos se prepararon mediante aminación reductora como se describe para el ejemplo 50, etapas 1-3, aplicando en la etapa 1 la arilamina previamente sintetizada o disponible en el mercado.

Ejemplo n.º	Estructura	Etapas 1: Cantidad de reactivos	Etapas 1: Cantidad (rendimiento)	Etapas 3: Cantidad de producto final (rendimiento)	Purificación	Datos
55		Procedimiento general G	313 mg, 82 %	25 mg, 38 %	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,31 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,14-8,10 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,19 (s, 6H).
		ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico: 223 mg, 0,788 mmol (1 eq)				Intermedio 30: 172 mg, 0,788 mmol (1 eq)
56		Procedimiento general G	121 mg, 73 %	27 mg (52 %)	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,30 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 1,8,

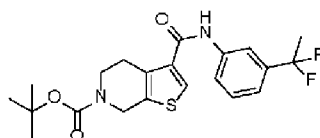
Ejemplo n.º	Estructura	Etapa 1: Cantidad de reactivos	Etapa 1: Cantidad (rendimiento)	Etapa 3: Cantidad de producto final (rendimiento)	Purificación	Datos
		c]piridin-3-carboxílico: 96 mg, 0,339 mmol (1 eq)				8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,52-3,48 (m, 4H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,19 (s, 6H)
		Intermedio 31: 74 mg, 0,339 mmol (1 eq)				LC-MS (ESI): Procedimient o 9  t <sub>R</sub> = 2,04 min; m/z (M+1) = 491,3
57		Procedi- miento general G				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,68 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,91- 2,86 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 2H), 2,24 (s, 6H)
		ácido 6- (terc- butoxicarbon il)-4,5,6,7- tetrahidrotie no[2,3- c]piridin-3- carboxílico: 96 mg, 0,339 mmol (1 eq)	70 mg, 27 %	7 mg (17 %)	HPLC prep	LC-MS (ESI): Procedimient o 9  t <sub>R</sub> = 2,12 min; m/z (M+1) = 492,3
		Intermedio 35: 115 mg, 0,525 mmol				

Ejemplo 58: Preparación de 6-((2-aminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-(1,1-difluoroetil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 58

Etapa 1: Preparación de 3-((3-(1,1-difluoroetil)fenil)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 47)

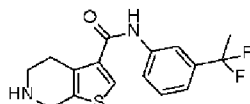


5

Se preparó a partir de ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (500 mg, 1,76 mmol, 1,0 eq) y se añadió 3-(1,1-difluoroetil)anilina (291 mg, 1,85 mmol, 1,05 eq) según el procedimiento general G. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío durante la noche para obtener el compuesto del título (1140 mg, 1,78 mmol, 101 %).

10 RMN de  $^1H$  MN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,00-2,96 (m, 2H), 1,93 (t, J = 18,2 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de N-(3-(1,1-difluoroetil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 48)



15 A una disolución del intermedio 47 (750 mg, 1,17 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó con  $Et_2O$  y se filtró, y el sólido obtenido se lavó con  $Et_2O$  y se secó al vacío. Se obtuvo el compuesto del título (684 mg, 1,72 mmol, 146 %), que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

20 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,47 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,16 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,01 (t, J = 18,8 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de 6-((2-aminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-(1,1-difluoroetil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 58)

25 Se preparó a partir del intermedio 48 (al 90 %, 60 mg, 0,150 mmol, 1,00 eq) y 2-aminopirimidin-5-carboxaldehído (19 mg, 0,150 mmol, 1,00 eq) según el procedimiento general C. El residuo se lavó con DCM/MeOH, se evaporaron los lavados reunidos y el residuo se secó al vacío. El residuo se sometió a purificación por HPLC preparativa. Sunfire C18 19 x 150 mm, 10  $\mu m$ , ACN al 5-60 %/ $H_2O$  (AF al 0,1 %), 20 ml/min, TA. Se obtuvo el compuesto del título (20,47 mg, 0,0469 mmol, rendimiento del 31,3 %).

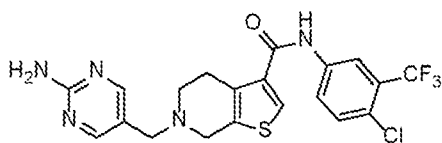
30 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO$ )  $\delta$  10,20 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,88 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 1,97 (t, J = 18,8 Hz, 3H). LC-MS (ESI):  $m/z$  ( $M+1$ ) = 430,6;  $t_R$  = 4,02 min, procedimiento 8

Los siguientes compuestos se prepararon mediante aminación reductora como se describe para el ejemplo 58, etapa 1-3, aplicando la arilamina sintetizada previamente o disponible en el mercado en la etapa 1.

Ejemplo n.º	Estructura	Etapa 1: Cantidad de reactivos	Etapa 1: Cantidad (rendimiento)	Etapa 3: Cantidad de producto final (rendimiento)	Purificación	Datos
59		Procedimiento general G	704 mg, 1,56 mmol, 88 %	23 mg, 0,0449 mmol, 35 %	HPLC prep	RMN de $^1H$ (400 MHz, $DMSO-d_6$ ) $\delta$ 10,62 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,20 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,61 (s, 2H)

Ejemplo n.º	Estructura	Etapa 1: Cantidad de reactivos	Etapa 1: Cantidad (rendimiento)	Etapa 3: Cantidad de producto final (rendimiento)	Purificación	Datos
		mg, 1,76 mmol (1 eq)				3,51 (s, 2H), 2,89 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H).
		3-amino-5-(trifluorometil)benz onitrilo (345 mg, 1,85 mmol (1,05 eq))				LC-MS (ESI): Procedimiento 11  t <sub>R</sub> = 3,21 min; m/z (M+1) = 459,6
60		Procedimiento general G				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,56 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,87 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H).
		ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico: 85 mg, 0,298 mmol, (1,0 eq)	100 mg, 0,226 mmol, 76 %	5,6 mg, 0,0119 mmol, 11 %	HPLC prep	LC-MS (ESI): Procedimiento 9  t <sub>R</sub> = 2,83 min; m/z (M+1) = 451,4
		Intermedio 38, 64 mg, 0,298 mmol (1,0 eq)				

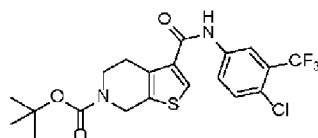
Ejemplo 61: Preparación de 6-((2-aminopirimidin-5-il)metil)-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



5

Ejemplo 61

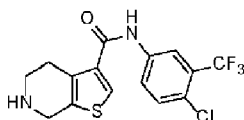
Etapa 1: Preparación de 3-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 49)



10 Se preparó a partir de ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (250 mg, 0,882 mmol, 1,0 eq) y se añadió 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina (181 mg, 0,926 mmol, 1,05 eq) según el procedimiento general G. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min, se inactivó con agua, se agitó durante 30 min y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío. Se obtuvo el compuesto del título (360 mg, 0,781 mmol, 89 %). El material se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (s, 2H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,68 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,57 (s, 4H), 1,50 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 50)



5 A una disolución del intermedio 49 (360 mg, 0,781 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con Et<sub>2</sub>O y se filtró, el sólido se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de sal clorhidrato (289 mg, 0,666 mmol, 85 %).

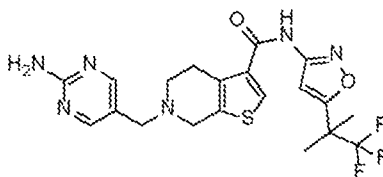
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,76 (s, 1H), 9,66-9,57 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,16 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

10 Etapa 3: Preparación de 6-((2-aminopirimidin-5-il)metil)-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 61)

15 Se preparó a partir del intermedio 49 (60 mg, 0,151 mmol, 1,00 eq) y 2-aminopirimidin-5-carboxaldehído (27 mg, 0,223 mmol, 1,47 eq) según el procedimiento general H. El material bruto se purificó por HPLC preparativa (Luna Phenyl-Hexyl 21,2 x 150 mm, 10 μm, MeOH al 20-80 %/H<sub>2</sub>O (AF al 0,1 %), 20 ml/min, TA) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 0,0352 mmol, 23 %).

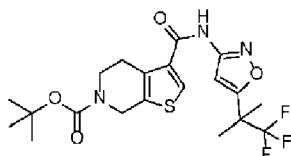
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,44 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,87 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 5,8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 468,4; t<sub>R</sub> = 4,57 min, procedimiento 8

20 Ejemplo 62: Preparación de 6-((2-aminopirimidin-5-il)metil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 62

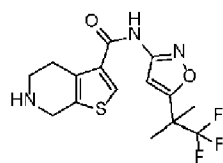
Etapa 1: Preparación de 3-((5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 51)



25 A una solución de ácido 6-terc-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (250 mg, 0,882 mmol, 1,00 eq) y DMF (0,0034 ml, 0,0441 mmol, 0,05 eq) en ciclopentil metil éter (2 ml) a 20 °C se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,088 ml, 1,06 mmol, 1,20 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con ciclopentil metil éter, el residuo se suspendió en ACN (1 ml) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo, y a la mezcla se le añadió 5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)isoxazol-3-amina (171 mg, 0,882 mmol, 1,00 eq) y piridina (0,14 ml, 1,76 mmol, 2,00 eq) en ACN (1 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua. Las fases orgánicas reunidas se filtraron a través de vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó por FCC en sílice (eluyendo con EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) para obtener el compuesto del título (255 mg, 0,555 mmol, 63 %). El material se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,65 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,68 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,49 (s, 9H).

40 Etapa 2: Preparación de N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 52)



5 A una disolución del intermedio 51 (255 mg, 0,555 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,0 ml, 0,555 mmol, 1,00 eq). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (20 ml) y se filtró, el sólido se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (190 mg, 0,480 mmol, 86 %) en forma de sal HCl. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,49 (s, 1H), 9,64-9,55 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,15 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,63 (s, 6H).

Etapa 3: Preparación de 6-((2-aminopirimidin-5-il)metil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 62)

10 A una disolución de 2-aminopirimidin-5-carboxaldehído (16 mg, 0,126 mmol, 1,00 eq), el intermedio 52 (50 mg, 0,126 mmol, 1,00 eq) y DMF (0,044 ml, 0,253 mmol, 2,00 eq) en MeOH (3,00 ml) se le añadió isopropóxido de titanio(IV) (0,11 ml, 0,379 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (20 mg, 0,316 mmol, 2,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y se filtró a través de Celite.

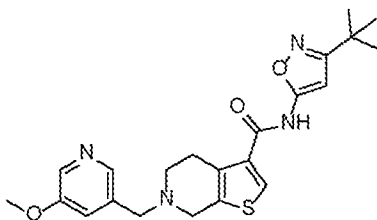
15 El residuo se lavó con DCM/MeOH, se evaporaron los lavados reunidos y el residuo se secó al vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. El residuo se sometió a purificación por HPLC preparativa (Sunfire C18 19 x 150 mm, 10 μm, ACN al 5-60 %/H<sub>2</sub>O (AF al 0,1 %), 20 ml/min, TA) para obtener el compuesto del título (17 mg, 0,0343 mmol, 27 %).

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,27 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 2H), 1,59 (s, 6H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 467,7; t<sub>R</sub> = 3,17 min, procedimiento 11

Los siguientes compuestos se prepararon mediante aminación reductora como se describe para el ejemplo 62, etapa 1-3, aplicando la heteroarilamina disponible en el mercado en la etapa 1.

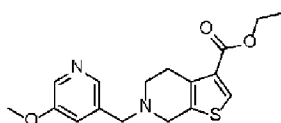
Ejemplo n.º	Estructura	Etapa 1: Cantidad de reactivos	Etapa 1: Cantidad (rendimiento)	Etapa 3: Cantidad de producto final (rendimiento)	Purificación	Datos
63		ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico: 142 mg, 0,50 mmol (1,0 eq)	164 mg, 0,404 mmol, 81 %	11 mg, 0,027 mmol, 19 %	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,43 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,85 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H). LC-MS (ESI): Procedimiento 9 t <sub>R</sub> = 2,79 min; m/z (M+1) = 426,4
		3-amino-5-terc-butilisoxazol: 70 mg, 0,500 mmol (1,0 eq)				
64		ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico: 142 mg, 0,50 mmol (1,0 eq)	161 mg, 0,358 mmol, 72 %	12 mg, 0,028 mmol, 19 %	HPLC prep	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,86 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H). LC-MS (ESI): Procedimiento 9 t <sub>R</sub> = 3,01 min; m/z (M+1) = 413,5
		5-terc-butil-1-metilpirazol-3-amina: 77 mg, 0,500 mmol (1,0 eq)				

Ejemplo 65: Preparación de N-(3-(terc-butil)isoxazol-5-il)-6-((5-metoxipiridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 65

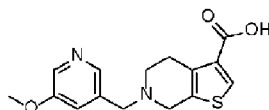
- 5 Etapa 1: Preparación de (6-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 53)



- 10 Se preparó a partir de 5-metoxi-3-piridinecarboxaldehído (91 mg, 0,666 mmol) y el intermedio 6 (150 mg, 0,605 mmol) según el procedimiento general F. La purificación se realizó por FCC de sílice (25 g), eluyendo con amoniaco metanólico 2 M en DCM (15:1) (DCM del 0 al 100 %) para obtener el compuesto del título (190 mg, 94 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,25-8,23 (m, 1H), 8,18 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,95-7,94 (m, 1H), 7,28 (t,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 4,29 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,86-3,86 (m, 3H), 3,72-3,66 (m, 4H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 2H), 1,35 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

- 15 Etapa 2: Preparación del ácido (6-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (Intermedio 54)



- 20 Se añadió NaOH (81 mg, 2,03 mmol, 3,10 eq) a una disolución del Intermedio 53 (217 mg, 0,653 mmol, 1,00 eq) en MeOH (10 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota HCl 1 M (1,8 ml, 1,78 mmol, 2,73 eq). La solución se concentró al vacío dando lugar a la precipitación de un sólido, que se filtró y se lavó con acetona (2 ml) para obtener el compuesto del título (166 mg, 83 %). LC-MS (ESI):  $m/z$  ( $M+1$ ) = 305,2;  $t_R = 0,68$  min, procedimiento 12

Etapa 3: Preparación de N-(3-(terc-butil)isoxazol-5-il)-6-((5-metoxipiridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 65)

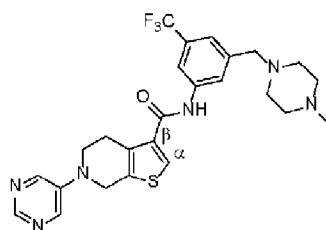
- 25 El intermedio 54 (30 mg, 0,0986 mmol) se suspendió en cloruro de tionilo (0,21 ml, 2,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en tolueno y se volvió a concentrar para obtener el cloruro de acilo intermedio. A una solución de 3-terc-butilisoxazol-5-amina (21 mg, 0,148 mmol) y DMAP (2,4 mg, 0,020 mmol) en piridina (concentración 0,1 M) se le añadió el cloruro de acilo, seguido de DIPEA (51,5  $\mu\text{l}$ , 0,296 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C hasta que la LCMS indicó el consumo del material de partida y, a continuación, se concentró al vacío. La purificación se realizó por HPLC preparativa de fase inversa (Luna Phenyl-Hexyl 21,2 x 150 mm, 10  $\mu\text{m}$ , MeOH al 20-80 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (AF al 0,1 %), 20 ml/min, TA) para obtener el compuesto del título (28 mg, 0,065 mmol, 66 %).

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,73-11,69 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 8,16 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J = 1,8, 2,8$  Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,90 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 2,76-2,71 (m, 2H), 1,29-1,28 (m, 9H). LC-MS (ESI):  $m/z$  ( $M+1$ ) = 427,2;  $t_R = 3,14$  min, procedimiento 9

- 35 Compuestos comparativos de nueva síntesis caracterizados porque, como alternativa:

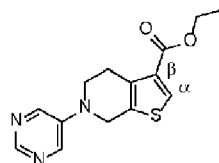
- la ausencia de un conector entre el anillo de tetrahidrotienopiridina y el grupo Hy (Ejemplo C1) y
- tanto la ausencia de un conector entre el anillo de tetrahidrotienopiridina y el grupo Hy, como del grupo -C(O)NH- que sustituye el anillo de tienilo en la posición  $\alpha$  con respecto al átomo de azufre (ejemplo C2).

- 40 Ejemplo C1: Preparación de N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



## Ejemplo C1

Etapa 1: 6-(Pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 16)



- 5 Se cargó un vial de 20 ml, equipado con una barra de agitación magnética y provisto de un tapón de cierre, con el intermedio 6 (163,1 mg, 0,658 mmol), 5-bromopirimidina (0,105 ml, 0,658 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,215 ml, 0,658 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (0,379 ml, 0,658 mmol) y RuPhos (0,307 ml, 0,658 mmol). El recipiente se sometió a vacío y se llenó con argón, y, a continuación, se añadió tolueno (4 ml) con una jeringa. La solución se calentó a 120 °C y se agitó. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se filtró a través de un lecho corto de Celite y se concentró hasta la sequedad. El material bruto se purificó por FCC (columna de sílice-NH, gradiente de n-heptano/acetona de 100:0 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0,346 mmol, rendimiento del 52,5 %).

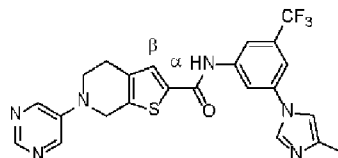
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,72 (s, 1H) 8,47 (s, 2H) 8,03 (s, 1H) 4,54 (s, 2H) 4,32 (q, J = 7,16 Hz, 2H) 3,70 (t, J = 5,81 Hz, 2H) 3,16 (t a, J = 5,59 Hz, 2H) 1,38 (t, J = 7,13 Hz, 3H)

- 15 Etapa 2: N-(3-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo C1)

- Se disolvió 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)anilina (76 mg, 0,276 mmol) en THF seco (volumen: 6 ml, relación: 1,500) en nitrógeno, la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min, después se añadió n-BuLi (0,105 ml, 0,263 mmol) gota a gota en 5 min y la solución se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución del intermedio 16 de etilo (40 mg, 0,138 mmol) en THF (volumen: 4 ml, relación: 1,000) durante 10 min, después se aumentó la temperatura hasta la temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 h más. Se añadieron 10 ml de agua sobre la solución y se evaporó el disolvente. El producto se obtuvo por cromatografía en columna rápida de fase inversa (columna C18 Ultra, gradiente A:B de 100:0 a 0:100, eluyente A: H<sub>2</sub>O:ACN:HCOOH, 95:5:0,1; eluyente B: H<sub>2</sub>O:ACN:HCOOH, 5:95:0,1). Las fracciones pertinentes se reunieron y se cargaron en un cartucho Isolute SCX-2, se lavaron con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco metanólico 7 N. El residuo se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (23,5 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 32,9 %).

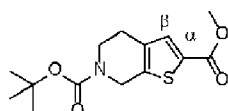
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, ACN-d<sub>3</sub>) δ ppm 8,74 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,70 (t, J = 5,81 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,95-3,13 (m, 2H), 2,30-2,44 (s a, 8H), 2,20 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 517,2; t<sub>R</sub> = 1,03 min (procedimiento 1)

- 30 Ejemplo C2: N-(3-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-5-trifluorometil)fenil)-5-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida



## Ejemplo C2

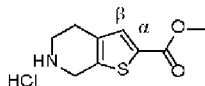
Etapa 1: 4,7-Dihidrotieno[2,3-c]piridin-2,6(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) y 2-metilo (Intermedio 17)



## ES 3 029 708 T3

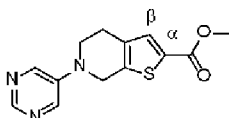
- 5 El ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (200 mg, 0,706 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (345 mg, 1,059 mmol) se disolvieron en DMF anhidra (volumen: 10 ml) y se añadió  $\text{CH}_3\text{I}$  (0,066 ml, 1,059 mmol) en una porción. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml) y después se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título (182 mg, 0,611 mmol, rendimiento del 87 %).

Etapas 2: Clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (Intermedio 18)



- 10 Se añadió 1 ml de HCl concentrado a un matraz de fondo redondo con el intermedio 17 (181,6 mg, 0,611 mmol). La reacción prosiguió con formación de gas y se completó en 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 30 ml de etanol a la mezcla y el disolvente se evaporó a presión reducida hasta obtener el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Etapas 3: 6-(Pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (Intermedio 19)



- 15 Un vial de microondas de 20 ml, equipado con una barra de agitación magnética y provisto de un tapón de cierre, se cargó con el intermedio 18 (125 mg, 0,535 mmol), 5-bromopirimidina (111 mg, 0,695 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (523 mg, 1,605 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (30,8 mg, 0,053 mmol) y RuPhos (49,8 mg, 0,107 mmol). El recipiente se sometió a vacío y se rellenoó con argón y, a continuación, se añadió tolueno (volumen: 5 ml) con una jeringa. La solución se calentó a 110 °C y se agitó. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se filtró a través de un lecho corto de Celite y se concentró hasta la sequedad. El material bruto se purificó por FCC (gradiente A:B de 100:0 a 60:40, eluyente A: n-heptano; eluyente B: acetona) para obtener el compuesto del título (118,5 mg, 0,430 mmol, rendimiento del 80 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (acetona, 400 MHz)  $\delta$  8,5-8,6 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (t, 2H,  $J = 5,8$  Hz), 2,89 (t, 2H,  $J = 5,8$  Hz).

- 25 Etapas 4: N-(3-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-5-trifluorometil)fenil)-5-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (Ejemplo C2)

- 30 Se disolvió 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (52,4 mg, 0,217 mmol) en THF seco (volumen: 4) en nitrógeno y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min, después se añadió gota a gota n-BuLi 2,5 M en hexano (0,083 ml, 0,206 mmol) en 5 min y la solución se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución del intermedio 19 de metilo (29,9 mg, 0,109 mmol) en THF (volumen: 2 ml) durante 10 min y la temperatura se aumentó hasta la temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 ml de agua para inactivar la reacción, se extrajo el material bruto con  $\text{AcOEt}$  (2 x 20 ml), se reunieron las capas orgánicas y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto bruto se purificó por FCC en fase inversa (gradiente A:B de 100:0 a 0:100, eluyente A:  $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}:\text{HCOOH}$ , 95:5:0,1; eluyente B:  $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}:\text{HCOOH}$ , 5:95:0,1). Se reunieron las fracciones apropiadas y se evaporaron para obtener el compuesto del título (8,7 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 16,53 %).

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, ACETONITRIL- $d_3$ )  $\delta$  ppm 8,97 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,49 (s, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,73 (t,  $J = 5,81$  Hz, 2 H), 2,88 (t a,  $J = 5,70$  Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H). LC-MS (ESI):  $m/z$  ( $M+1$ ) = 485,1;  $t_R = 1,15$  min (procedimiento 1)

### Actividad farmacológica de los compuestos de la invención

#### Ensayos *in vitro*

- 40 Ensayos de unión

- 45 Los ensayos de unión a DDR1 y DDR2 se realizaron utilizando el ensayo de unión a cinasa de europio LanthaScreen™ de Life Technologies. Los compuestos se incubaron con DDR1 5 nM (Carna Biosciences) o DDR2 5 nM (Life Technologies) durante 1 hora a temperatura ambiente en OptiPlate blancas de 384 pocillos (PerkinElmer), que contenían trazador de cinasa 178 20 nM o 10 nM, respectivamente, y anticuerpo anti-GST marcado con europio 2 nM (Life Technologies) en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,5,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, EGTA 1 mM y BRIJ35 al 0,01 %).

La relación de emisión de fluorescencia 665 nm/ 615 nm tras excitación a 340 nm se obtuvo utilizando el lector de placas Tecan Spark 20M. Los valores de  $\text{CI}_{50}$  se determinaron en el programa informático GraphPad Prism 7.0,

utilizando un modelo de 4 parámetros: log(inhibidor) frente a respuesta. Los valores de CI50 se convirtieron en Ki mediante la ecuación de Cheng-Prusoff ( $K_i = CI50/(1 + [trazador]/K_d)$ ).

Ensayo de DDR1 basado en células

5 La inhibición de la activación del receptor DDR1 por los compuestos se evaluó mediante el ensayo PathHunter® U2OS  
 10 DDR1 (Eurofins DiscoverX), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, se sembraron células U2OS-  
 15 DDR1 en placas blancas de 384 pocillos a una densidad de 5000 células/pocillo y se incubaron durante 2 horas a  
 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>. A continuación, las células se trataron con compuestos a diferentes concentraciones y se  
 incubaron durante 30 minutos, antes de la estimulación con colágeno bovino de tipo II 20 µg/ml y la incubación durante  
 toda la noche a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>. Los reactivos de detección PathHunter se prepararon según el protocolo  
 proporcionado por DiscoverX y se añadieron 20 µl/pocillo de esta mezcla a cada pocillo. Tras incubar las placas  
 durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad, se adquirió la señal de luminiscencia con un lector de placas.  
 Los datos brutos se normalizaron con respecto al control del vehículo (un 0 % para la normalización) y al control  
 positivo (un 100 % para la normalización; células tratadas con colágeno II 20 µg/ml) y los parámetros de CI50 se  
 calcularon en el programa informático GraphPad Prism 8.0, utilizando un ajuste de curva de dosis-respuesta sigmoideal  
 con pendiente variable.

Ensayo de DDR2 basado en células

20 La inhibición de la fosforilación de DDR2 por los compuestos se evaluó en células recombinantes HEK293T-DDR2  
 mediante un ensayo fosfo-ELISA. Brevemente, se sembraron células HEK293T-DDR2 en placas de 24 pocillos  
 recubiertas de poli-D-lisina a una densidad de 250 000 células/pocillo y se incubaron durante 1,5 horas a 37 °C y 5 %  
 de CO<sub>2</sub> en DMEM + FBS al 10 %. A continuación, se cambió el medio a DMEM sin suero y se incubaron las células  
 durante 3 horas. A continuación, se añadieron compuestos de ensayo a diferentes concentraciones 30 minutos antes  
 de la estimulación con colágeno bovino de tipo II a 50 µg/ml durante 3 horas más. Para el ensayo ELISA de fosfo-  
 25 DDR2 (DuoSet IC Human Phospho-DDR2; R&D Systems), se obtuvieron extractos de proteínas añadiendo 60  
 µl/pocillo de tampón de lisis preparado según las instrucciones del fabricante. La concentración de proteínas en las  
 muestras se determinó mediante el ensayo BCA y los niveles de fosfo-DDR2 se determinaron siguiendo las  
 indicaciones de R&D Systems. Los datos brutos se normalizaron al control de inhibición máxima (un 0 % para la  
 normalización) y al control positivo (un 100 % para la normalización; células tratadas con colágeno II 20 µg/ml) y los  
 parámetros de CI50 se calcularon en el programa informático GraphPad Prism 8.0, utilizando un ajuste de curva de  
 dosis-respuesta sigmoideal con pendiente variable.

30 Los resultados para los compuestos individuales se proporcionan a continuación en la tabla 5, en la que los  
 compuestos se clasifican según la potencia (nM) en el ensayo de unión y basado en células con respecto a su actividad  
 inhibitoria en DDR1 y DDR2:

Tabla 5

Ejemplo n.º	Ki DDR1	Ki DDR2	CI50 DDR1	IC50DDR2
1	+++	++	+	-
2	++	+	+	-
3	+++	+++	++	-
4	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	++	+++
6	+++	+++	++	-
7	+++	+++	+++	-
8	+++	+++	+	-
9	+++	+++	+	-
10	+++	+++	+++	-
11	+++	+++	+	-

ES 3 029 708 T3

Ejemplo n.º	Ki DDR1	Ki DDR2	CI50 DDR1	IC50DDR2
12	+++	+++	++	-
13	+++	+++	+	-
14	+++	+++	+++	-
15	+++	+++	++	-
16	+++	+++	+++	+++
17	+++	++	++	-
18	+++	+++	+++	+++
19	+++	+++	++	-
20	+++	+++	++	-
21	+++	+++	+++	-
22	+++	+++	+	-
23	+++	+++	++	-
24	+++	+++	++	-
25	+++	+++	++	-
26	+++	++	++	-
27	+++	+++	+++	-
28	+++	+++	+++	-
29	+++	+++	+	-
30	+++	+++	+	-
31	+++	+++	++	++
32	+++	+++	+++	-
33	+++	+++	++	-
34	+++	+++	++	-
35	+++	++	+	-
36	+++	+++	+++	-
37	+++	+++	++	-
38	+++	+++	+++	+++
39	+++	+++	++	++

ES 3 029 708 T3

Ejemplo n.º	Ki DDR1	Ki DDR2	CI50 DDR1	IC50DDR2
40	+++	+++	+++	-
41	+++	+++	+	-
42	+++	+++	+++	+++
43	+++	+++	+++	-
44	+++	+++	++	-
45	+++	+++	+++	+++
46	+++	+++	+++	+++
47	+++	+++	+	-
48	+++	+++	+++	-
49	+++	+++	+++	-
50	+++	+++	++	-
51	+++	++	+	-
52	+++	+++	+	-
53	+++	+++	++	-
54	+++	+++	++	-
55	+++	+++	++	-
56	+++	++	++	-
57	+++	++	++	-
58	+++	+++	++	++
59	+++	+++	+++	-
60	+++	+++	+++	-
61	+++	+++	+++	-
62	+++	+++	+++	-
63	+++	+++	+++	+++
64	+++	+++	+++	+++
65	+++	+++	++	-
+: Ki entre 50 y 80 nM				
++: Ki entre 25 y 50 nM				

Ejemplo n.º	Ki DDR1	Ki DDR2	CI50 DDR1	IC50DDR2
+++ : Ki inferior a 25 nM				
+ : CI50 entre 50 y 80 nM				
++ : CI50 entre 25 y 50 nM				
+++ : CI50 inferior a 25 nM				
- no disponible				

5 Como puede apreciarse, los compuestos de la tabla 5, es decir, los compuestos de la invención, muestran una buena actividad como antagonistas de DDR1 y DDR2. En consecuencia, los compuestos de la invención pueden usarse eficazmente para tratar enfermedades, trastornos o afecciones asociados con receptores DDR, tales como fibrosis, por ejemplo, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis ocular, fibrosis cardíaca, fibrosis arterial y esclerosis sistémica.

### Ejemplos comparativos

Los compuestos de los ejemplos C1 y C2 se ensayaron en el mismo ensayo de unión descrito anteriormente.

Tabla 6

Ejemplo n.º	DDR1 Ki (nM)	DDR2 Ki (nM)
C1	238	172
C2	29000	50000

10

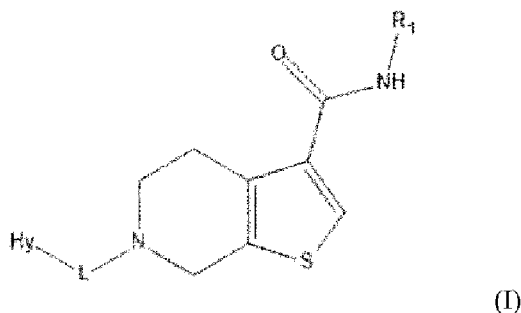
15 Los compuestos de la presente invención, como se muestra en la tabla 5, tienen tanto una afinidad de unión por los receptores DDR1 y DDR2 expresada como Ki como una potencia inhibitoria expresada como CI50 frente a los receptores DDR1 y DDR2 inferior a 80 nM, y para la mayoría de los compuestos inferior a 50 nM o incluso inferior a 25 nM. Por el contrario, el ejemplo comparativo C1 tiene una afinidad de unión superior a 230 nM por el receptor DDR1, y superior a 170 nM por DDR2; y el ejemplo comparativo C2 tiene una afinidad de unión de 29 000 nM por el receptor DDR1, y de 50 000 nM por el DDR2.

20 Estos datos demuestran que, a diferencia del compuesto comparativo del ejemplo C1, caracterizado por carecer de un conector entre el anillo de tetrahidrotienopiridina y el grupo Hy, la presencia en el compuesto del ejemplo 2 de la presente invención de un -CH<sub>2</sub>-conector en dicha posición, determina inesperada y notablemente un aumento importante de la actividad inhibitoria en los receptores DDR1 y DDR2.

25 Como evidencia adicional, a diferencia del compuesto del ejemplo C2, caracterizado por la ausencia de un conector entre el anillo de tetrahidrotienopiridina y el grupo Hy y por la sustitución del grupo -C(O)NH- en la posición  $\alpha$  con respecto al átomo de azufre, en lugar de la posición  $\beta$  como en el ejemplo 2 de la presente invención, la presencia del conector antes mencionado junto con la sustitución en la posición  $\beta$  en los compuestos de la presente invención determina de forma inesperada y destacable un aumento relevante de la actividad inhibitoria de los receptores DDR1 y DDR2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

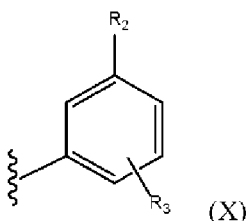
5 L se selecciona del grupo que consiste en -C(O)- y -CH<sub>2</sub>-;

Hy es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), átomos de halógeno, ciano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NH-heterocicloalquilo, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -O-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-cicloalquilo, -NHC(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHC(O)-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OH, -heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre oxo y -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en:

15 - Het que es un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y arilo, en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y átomos de halógeno; y

- X



en la que:

20 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -O-haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), átomos de halógeno, -O-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y -haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

25 R<sub>3</sub> es H o se selecciona del grupo que consiste en átomos de halógeno, ciano, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterocicloalquil-(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-, -(alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-heterocicloalquil-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en el que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

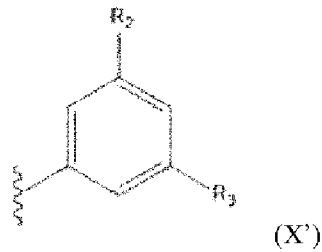
n es 0, 1 o 2;

R<sub>4</sub> es H o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

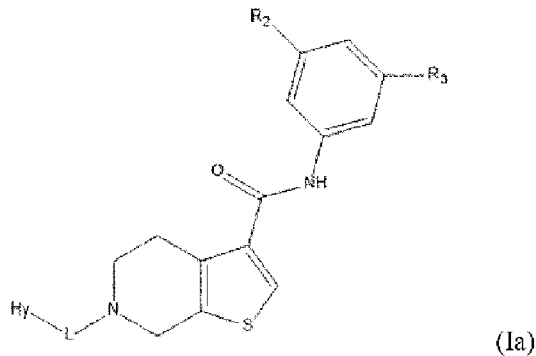
R<sub>5</sub> es H o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

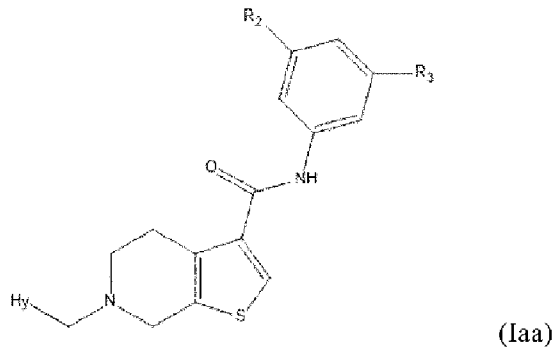
30 2. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es X':



representado por la fórmula (Ia):



5 3. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 2, en el que L es -CH<sub>2</sub>-, representado por la fórmula (Iaa):



4. El compuesto de fórmula (Ia) según la reivindicación 2 o de fórmula (Iaa) según la reivindicación 3, seleccionado de al menos uno de los siguientes:

- 10 N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 15 N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-(pirimidin-5-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- N-(3-(1,1-difluoroetil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 20 N-(3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- N-(3-(difluorometoxi)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;

## ES 3 029 708 T3

- N-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirimidin-5-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-((4-(2-metoxiacetamido)piridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 5 6-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-((5-cianopiridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-((5-cloropiridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-((5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 10 N-(3-(trifluorometil)fenil)-6-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-(piridin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-((3-aminopirazin-2-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 15 6-((2-aminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-((5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-((5-(1,1-dioxidotiomorfolino)piridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 20 6-((5-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-3-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-((2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 25 6-((2-aminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-((2-acetamidopirimidin-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-((2-(metilamino)pirimidin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 30 N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-((2-((2-metoxietil)amino)pirimidin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-((6-acetamidopiridin-3-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 35 6-((2-aminopiridin-3-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-((2-((2-hidroxi)etil)amino)pirimidin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-((4-aminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 40 6-((3-aminopirazin-2-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-((2-amino-4-metilpirimidin-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 45 N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-((6-(metilamino)piridin-3-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;

(R)-6-((2-aminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;

(R)-N-(3-((dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-((4-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;

5 (R)-N-(3-((dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-((4-metoxipirimidin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;

(R)-6-((4-ciclopropoxipirimidin-5-il)metil)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;

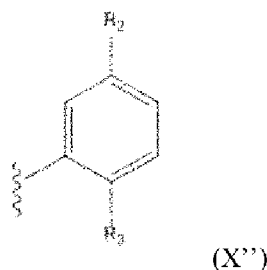
10 (R)-N-(3-((dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-((2-aminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;

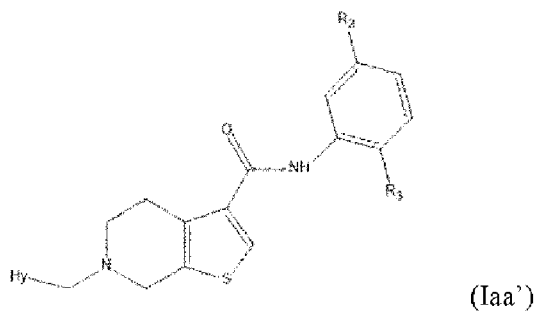
6-((2-aminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-(1,1-difluoroetil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;

15 y 6-((2-aminopirimidin-5-il)metil)-N-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida.

5. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que L es -CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> es X'':

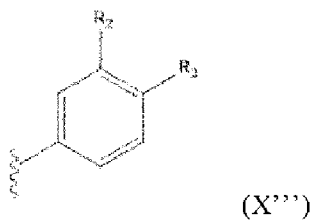


representado por la fórmula (Iaa')

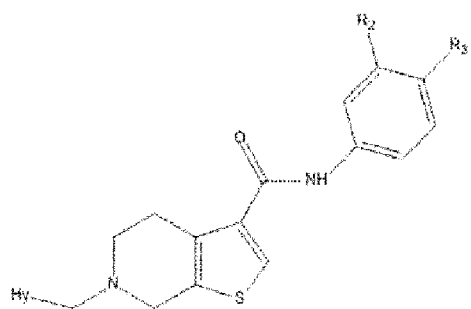


20

6. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que L es -CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> es X''':

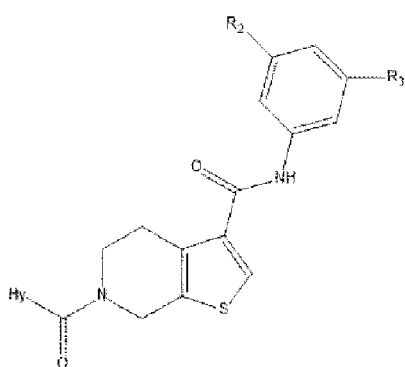


representado por la fórmula (Iaa'')



(Iaa'')

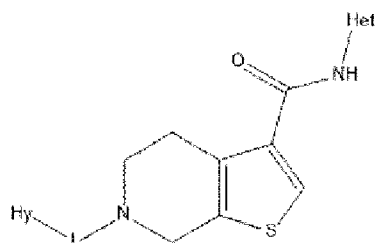
7. El compuesto de fórmula (Ia) según la reivindicación 2, en el que L es-C(O)-, representado por la fórmula (Iab):



(Iab)

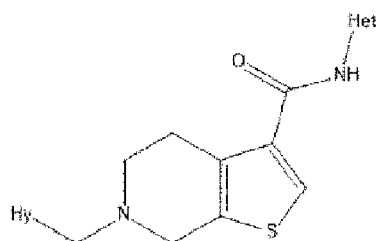
5

8. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es Het, representado por la fórmula (Ib):



(Ib)

9. El compuesto de fórmula (Ib) según la reivindicación 8, en el que L es-CH<sub>2</sub>-, representado por la fórmula (Iba):



(Iba)

10

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10 para su administración por inhalación.

12. El compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición farmacéutica según la reivindicación 10 u 11 para su uso como medicamento.

5 13. El compuesto de fórmula (I) o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 12 en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la desregulación del receptor de dominio de discoidina.

14. El compuesto de fórmula (I) o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 12 o 13 en la prevención y/o el tratamiento de la fibrosis y/o enfermedades, trastornos o afecciones que implican fibrosis.

10 15. El compuesto de fórmula (I) o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 14 en la prevención y/o el tratamiento de la fibrosis, incluida la fibrosis pulmonar, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la fibrosis hepática, la fibrosis renal, la fibrosis ocular, la fibrosis cardíaca, la fibrosis arterial y la esclerosis sistémica.

16. El compuesto de fórmula (I) o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 15 en la prevención y/o el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).