

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 945**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2013 PCT/US2013/069541**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14078257**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2013 E 13798807 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2920183**

54 Título: **Tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-onas como inhibidores de bet**

30 Prioridad:

**14.11.2012 US 201261726184 P**  
**14.03.2013 US 201361781742 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.07.2017**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)**  
**Corporation Service Company, 2711 Centerville**  
**Road, Suite 400**  
**Wilmington DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**AMANS, DOMINIQUE;**  
**BAMBOROUGH, PAUL;**  
**BIT, RINO, ANTONIO;**  
**BROWN, JOHN, ALEXANDER;**  
**CAMPBELL, MATTHEW;**  
**LINDON, MATTHEW, JOHN;**  
**SHIPLEY, TRACY, JANE;**  
**THEODOULOU, NATALIE, HOPE;**  
**WELLAWAY, CHRISTOPHER, ROLAND y**  
**WESTAWAY, SUSAN, MARIE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 625 945 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

Tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-onas como inhibidores de bet

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y a su uso en terapia.

**Antecedentes de la invención**

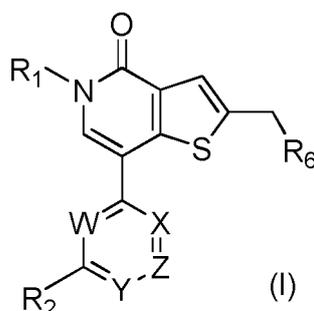
10 Los genomas de los organismos eucariotas están altamente organizados dentro del núcleo de la célula. Las largas hebras de ADN bicatenario se enrollan alrededor de un octámero de proteínas histónicas (que generalmente comprende dos copias de histonas H2A, H2B, H3 y H4) para formar un nucleosoma. La unidad básica se comprime después mediante la agregación y el plegamiento de los nucleosomas para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Es posible que se dé un intervalo de diferentes estados de condensación, y la rigidez de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular. La estructura de cromatina desempeña un papel crítico en la regulación de la transcripción génica, que no puede tener lugar de manera eficaz a partir de la cromatina altamente condensada. La estructura de la cromatina se controla mediante una serie de modificaciones postraduccionales de las proteínas histónicas, en particular, de las histonas H3 y H4, y más comúnmente dentro de las colas de histona que se extienden más allá de la estructura del nucleosoma del núcleo. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación y SUMOilación. Estas marcas epigenéticas se crean y se destruyen mediante enzimas específicas, que colocan los marcadores en restos específicos dentro de la cola de la histona, formando de este modo un código epigenético, que es interpretado después por la célula para permitir la regulación específica del gen de la estructura de la cromatina y, por lo tanto, la transcripción.

15 La acetilación de histonas generalmente se asocia con la activación de la transcripción génica, ya que la modificación debilita la interacción del ADN y del octámero de histonas mediante cambios electrostáticos. Además de este cambio físico, las proteínas específicas reconocen y se unen a restos de lisina acetilados en las histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son pequeños dominios distintos (~110 aminoácidos) dentro de las proteínas que se unen a los restos de lisina acetilados comúnmente pero no exclusivamente en el ámbito de las histonas. Existe una familia de alrededor de 50 proteínas conocidas por contener bromodominios, y tienen un intervalo de funciones dentro de la célula.

20 La familia BET de proteínas que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos restos de lisina acetilados en estrecha proximidad, aumentando la especificidad de la interacción. Contando desde el extremo N-terminal de cada proteína BET, los bromodominios en tándem se marcan típicamente como dominio de unión 1 (DU1) y dominio de unión 2 (DU2) (Chung y col., J Med. Chem. 2011, 54, 3827-3838).

25 Se ha descubierto una nueva clase de compuestos que inhiben la unión de los bromodominios con sus proteínas acetiladas afines, más en particular, una clase de compuestos que inhiben la unión de los bromodominios de la familia BET a los restos de lisina acetilados, aún más en particular, una clase de compuestos que inhiben de manera selectiva la unión y la función de los bromodominios de la familia BET a través del dominio de unión 1 (DU1). Tales compuestos se denominarán en lo sucesivo en el presente documento "inhibidores de bromodominio". **Sumario de la invención**

30 En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una sal del mismo, más particularmente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

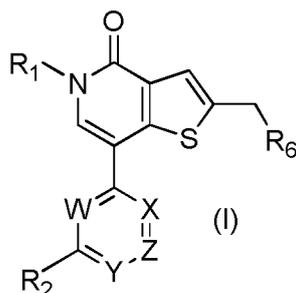
En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un

compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular, en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales se aconseja un inhibidor de bromodominio.

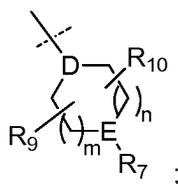
**Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



en la que:

- 10 W es N o C-R<sub>8</sub>;  
X es N, CH o C(CH<sub>3</sub>);  
Z es N o C-R<sub>14</sub>;  
Y es N o C-R<sub>5</sub> (sujeto a la condición de que no más de 2 de W, X, Y y Z sean N);  
R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>;
- 15 R<sub>2</sub> es H, OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), halo, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o  
R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado entre -G-CH<sub>2</sub>CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>), -G-CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>) y -G-R<sub>3</sub> en los que  
G es NH, N(CH<sub>3</sub>), O, C(O)NH o NHC(O);
- 20 R<sub>3</sub> es fenilo, piridinilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o un heterociclo opcionalmente sustituido con =O; y  
R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sub>5</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, CN, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub> o -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
R<sub>6</sub> es -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> o un grupo



- 25 D es CH o N;  
E es N, O, CH o SO<sub>2</sub>;
- R<sub>7</sub>, cuando está presente, es H, OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>fenilo, -SO<sub>2</sub>bencilo, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1-4</sub> o -C(O)fenilo;
- 30 R<sub>8</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, CN, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>fenilo o -OCH<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- R<sub>9</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-7</sub> u oxo;
- R<sub>10</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, OH u -Oalquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sub>11</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- R<sub>12</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilen C<sub>1-4</sub>NHR<sub>13</sub>, alquilen C<sub>1-4</sub>OH, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, un heterociclo o un heterociclo que comprende SO<sub>2</sub>;
- 35 R<sub>13</sub> es H o SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- R<sub>14</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>; y  
n y m son cada uno un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2; o una sal del mismo.

En una realización, W es C-R<sub>8</sub>. En otra realización, W es N. En una realización, R<sub>8</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, -OCH<sub>3</sub>, flúor, -OCH<sub>2</sub>ciclopropilo o -OCH<sub>2</sub>fenilo. En otra realización, R<sub>8</sub> es hidrógeno, metilo o etilo. En otra realización,

## ES 2 625 945 T3

R<sub>8</sub> es hidrógeno. En una realización adicional, R<sub>8</sub> es hidrógeno u -OCH<sub>2</sub>ciclopropilo.

En una realización, X es CH. En otra realización, X es C(CH<sub>3</sub>). En una realización adicional, X es N.

En una realización, Z es C-R<sub>14</sub>. En otra realización, Z es N. En una realización, R<sub>14</sub> es H.

En una realización, Y es C-R<sub>5</sub>. En otra realización, Y es N.

- 5 En una realización, R<sub>5</sub> es hidrógeno, -OCH<sub>3</sub>, flúor, cloro, -CF<sub>3</sub>, CN, metilo, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. En otra realización, R<sub>5</sub> es H, -CF<sub>3</sub>, CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sub>5</sub> es H u -OCH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sub>5</sub> es H. En una realización adicional, R<sub>5</sub> es -OCH<sub>3</sub>.

En una realización, R<sub>1</sub> es metilo o etilo. En otra realización, R<sub>1</sub> es metilo.

- 10 En una realización, R<sub>2</sub> es H, OH, metilo, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, flúor, cloro, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)Me, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. En una realización, R<sub>2</sub> es H, OH, metilo, flúor, cloro, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)Me, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sub>2</sub> es H, -OCH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)Me o -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sub>2</sub> es H, OH, metilo, cloro, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH u -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. En una realización adicional, R<sub>2</sub> es H, -OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

En una realización, R<sub>2</sub> es un grupo -G-CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>).

En una realización, G es NH, N(CH<sub>3</sub>) u O. En otra realización G es NH, O o C(O)NH. En una realización adicional, G es NH u O.

- 20 En una realización, R<sub>3</sub> es fenilo, piridinilo, ciclopropilo, tetrahidropirano o tetrahidrofuranilo. En otra realización, R<sub>3</sub> es fenilo, piridin-2-ilo, ciclopropilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidrofuran-3-ilo. En otra realización, R<sub>3</sub> es fenilo, piridin-2-ilo, ciclopropilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidrofuran-2-ilo. En una realización adicional, R<sub>3</sub> es fenilo o piridin-2-ilo.

En una realización, R<sub>4</sub> es H o metilo.

En una realización, R<sub>2</sub> es un grupo -G-CH<sub>2</sub>CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>).

- 25 En una realización, G es NH, N(CH<sub>3</sub>) u O. En otra realización G es NH, O o C(O)NH. En una realización adicional, G es NH u O.

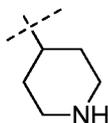
En una realización, R<sub>3</sub> es pirrolidinilo o pirrolidin-2-ona.

En una realización, R<sub>4</sub> es H o metilo.

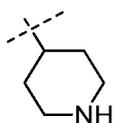
En una realización, R<sub>6</sub> es -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>.

- 30 En una realización, R<sub>11</sub> es H, metilo o -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sub>11</sub> es H o metilo.

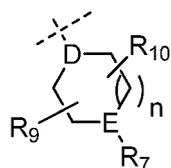
En una realización, R<sub>12</sub> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o



En otra realización, R<sub>12</sub> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o



- 35 En una realización, R<sub>6</sub> es un grupo



En una realización, D es CH. En otra realización, D es N.

En una realización, E es N. En otra realización, E es O. En otra realización, E es CH. En una realización adicional, E es SO<sub>2</sub>.

- 5 En una realización, R<sub>7</sub> es H, metilo, etilo, iso-propilo, -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>fenilo, -SO<sub>2</sub>fenilo, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub> o C(O)fenilo. En otra realización, R<sub>7</sub> es H, metilo, etilo, iso-propilo, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -C(O)fenilo. En una realización adicional, R<sub>7</sub> es -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

- 10 En una realización E es N y R<sub>7</sub> es H, metilo, etilo, iso-propilo, -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>fenilo, -SO<sub>2</sub>fenilo, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub> o C(O)fenilo. En otra realización, E es N y R<sub>7</sub> es H, metilo, etilo, iso-propilo, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -C(O)fenilo. En una realización adicional, E es N y R<sub>7</sub> es -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En una realización, E y D son ambos N y R<sub>7</sub> es H, metilo, etilo, iso-propilo, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -C(O)fenilo. En otra realización, E y D son ambos N y R<sub>7</sub> es H, metilo, etilo, iso-propilo, -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>fenilo, -SO<sub>2</sub>fenilo, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub> o C(O)fenilo. En una realización adicional, E y D son ambos N y R<sub>7</sub> es -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

- 15 En una realización, R<sub>9</sub> es H, metilo, etilo, butilo, -CONH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, flúor, OH, -OCH<sub>3</sub> u oxo. En una realización, R<sub>9</sub> es H, metilo, etilo, butilo, -CONH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, flúor, OH u -OCH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sub>9</sub> es H, metilo, etilo, butilo, -C(O)NH<sub>2</sub> o -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sub>9</sub> es H o metilo. En otra realización, R<sub>9</sub> es H. En una realización adicional, R<sub>9</sub> es metilo.

En una realización, R<sub>10</sub> es H o metilo. En otra realización, R<sub>10</sub> es H. En una realización adicional, R<sub>10</sub> es metilo.

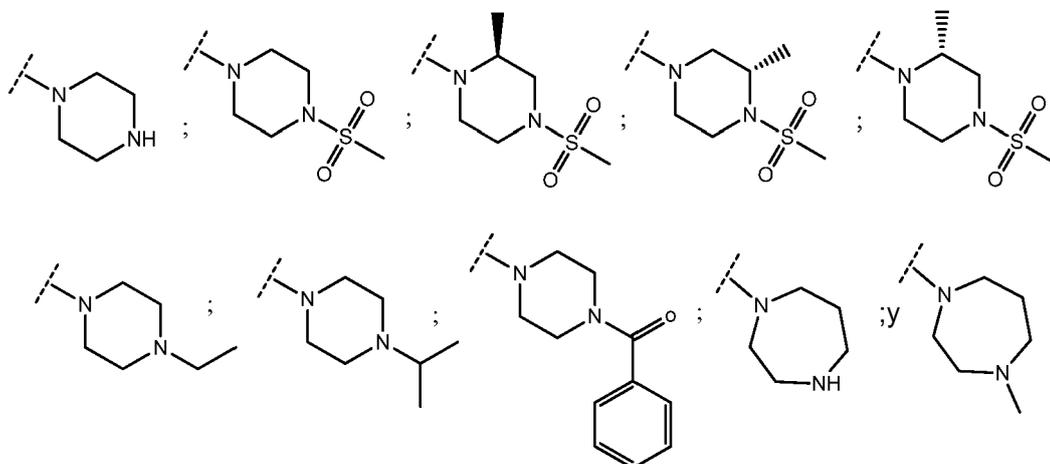
- 20 En una realización, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> están unidos al mismo átomo de carbono. En otra realización, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> están unidos a átomos diferentes.

En una realización, n es 1 o 2. En otra realización, n es 0. En otra realización, n es 1. En una realización adicional, n es 2.

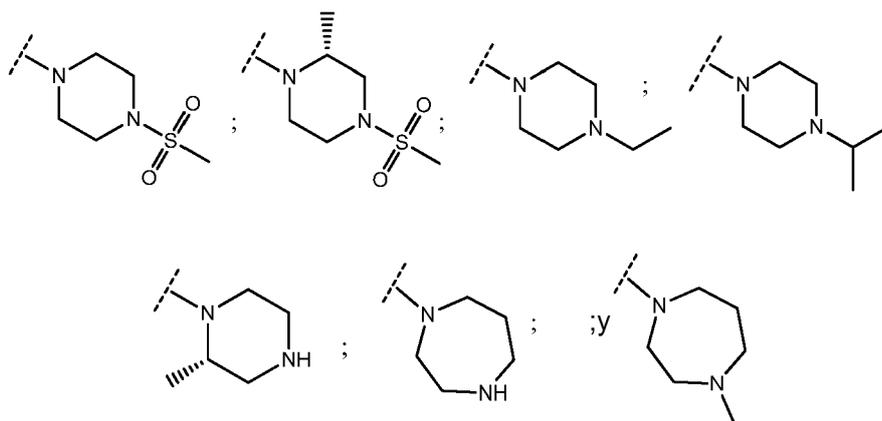
- 25 En una realización, m es 1 o 2. En otra realización, m es 0. En otra realización, m es 1. En una realización adicional, m es 2.

En una realización, n y m son ambos 1. En otra realización, n es 1 y m es 2.

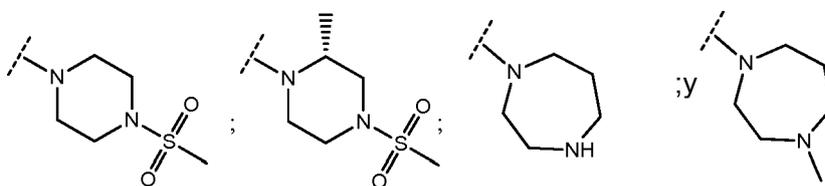
En una realización, R<sub>6</sub> se selecciona entre:



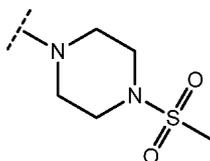
En otra realización, R<sub>6</sub> se selecciona entre:



En otra realización, R<sub>6</sub> se selecciona entre:

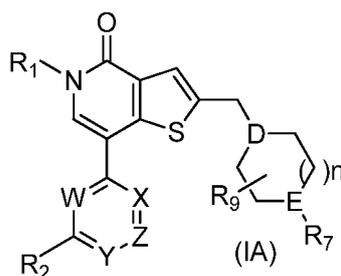


En una realización adicional, R<sub>6</sub> es:



5

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IA)

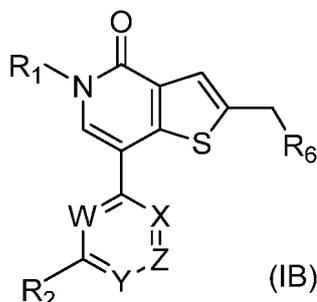


en la que:

- 10 W es N, CH o C(OCH<sub>2</sub>ciclopropilo)  
 X y Z son cada uno independientemente N o CH;  
 Y es N o C-R<sub>5</sub> (sujeto a la condición de que no más de 2 de W, X, Y y Z sean N);  
 R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sub>2</sub> es H, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o  
 R<sub>2</sub> es un grupo -G-CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>) o -G-CH<sub>2</sub>CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>) en el que
- 15 G es NH, N(CH<sub>3</sub>) u O;  
 R<sub>3</sub> es fenilo, piridinilo o un heterociclo opcionalmente sustituido con =O; y  
 R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- 20 R<sub>5</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, CN, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub> o -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 D es CH o N;  
 E es N, O o CH;

R<sub>7</sub>, cuando está presente, es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> o -C(O)fenilo;  
 R<sub>9</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o -CONH<sub>2</sub>; y  
 n es 1 o 2; o una sal del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IB)



5

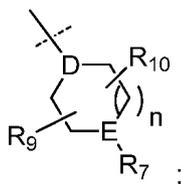
en la que:

W es N o C-R<sub>8</sub>;  
 X y Z son independientemente N, CH o C(CH<sub>3</sub>);  
 Y es N o C-R<sub>5</sub> (sometido a la condición de que no más de 2 de W, X, Y y Z sean N);

10 R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sub>2</sub> es H, OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)Me, -NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o  
 R<sub>2</sub> es un grupo -G-CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>), en el que

15 G es NH, N(CH<sub>3</sub>), O o C(O)NH;  
 R<sub>3</sub> es fenilo, piridinilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o un heterociclo; y  
 R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>5</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, CN, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub> o -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sub>6</sub> es -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> o un grupo



20 D es CH o N;  
 E es N, O, CH o SO<sub>2</sub>;  
 R<sub>7</sub>, cuando está presente, es H, OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>fenilo, -SO<sub>2</sub>bencilo, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1-4</sub> o -C(O)fenilo;  
 R<sub>8</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, CN, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -OCF<sub>3</sub> u -OCH<sub>2</sub>fenilo;  
 25 R<sub>9</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, OH u -Oalquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sub>10</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, OH u -Oalquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sub>11</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sub>12</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilen C<sub>1-4</sub>NHR<sub>13</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o un heterociclo;  
 R<sub>13</sub> es H o SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y  
 30 n es 0, 1 o 2; o una sal del mismo.

En una realización, W es C-R<sub>8</sub>. En otra realización, W es N.

En una realización, R<sub>8</sub> es hidrógeno, metilo o etilo. En otra realización, R<sub>8</sub> es hidrógeno.

En una realización, X es CH. En otra realización, X es C(CH<sub>3</sub>). En una realización adicional, X es N.

En una realización, Z es CH. En otra realización, Z es N.

35 En una realización, Y es C-R<sub>5</sub>. En otra realización, Y es N.

En una realización, R<sub>5</sub> es H, -CF<sub>3</sub>, CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sub>5</sub> es H u -OCH<sub>3</sub>.

En una realización, R<sub>1</sub> es metilo o etilo. En otra realización, R<sub>1</sub> es metilo.

5 En una realización, R<sub>2</sub> es H, OH, metilo, flúor, cloro, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)Me, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH u -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sub>2</sub> es H, -OCH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)Me o -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. En una realización adicional, R<sub>2</sub> es un grupo -G-CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>).

En una realización, G es NH, N(CH<sub>3</sub>) u O. En otra realización, G es NH u O.

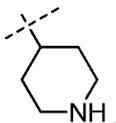
En una realización, R<sub>3</sub> es fenilo, piridinilo, ciclopropilo, tetrahidropirano o tetrahydrofuranilo. En otra realización, R<sub>3</sub> es fenilo, piridin-2-ilo, ciclopropilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahydrofuran-3-ilo. En una realización adicional, R<sub>3</sub> es fenilo o piridin-2-ilo.

10 En una realización, R<sub>4</sub> es H o metilo.

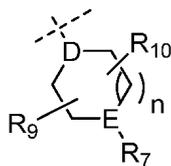
En una realización, R<sub>6</sub> es -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>.

En una realización, R<sub>11</sub> es H o metilo.

En una realización, R<sub>12</sub> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o



15 En una realización, R<sub>6</sub> es un grupo



En una realización, D es CH. En otra realización, D es N.

En una realización, E es N. En otra realización, E es O. En otra realización, E es CH. En una realización adicional, E es SO<sub>2</sub>.

20 En una realización, R<sub>7</sub> es H, metilo, etilo, iso-propilo, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -C(O)fenilo. En otra realización, R<sub>7</sub> es -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En una realización E es N y R<sub>7</sub> es H, metilo, etilo, iso-propilo, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -C(O)fenilo.

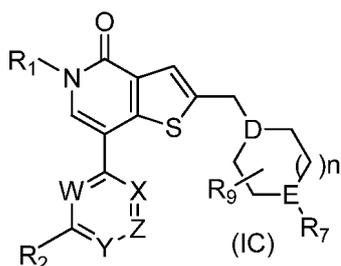
En una realización, E y D son ambos N y R<sub>7</sub> es H, metilo, etilo, iso-propilo, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -C(O)fenilo.

25 En una realización, R<sub>9</sub> es H, metilo, etilo, butilo, -CONH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, flúor, OH u -OCH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sub>9</sub> es H o metilo.

En una realización, R<sub>10</sub> es H o metilo.

En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1. En una realización adicional, n es 2.

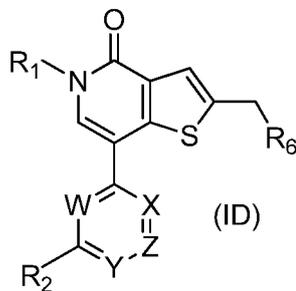
En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IC)



en la que:

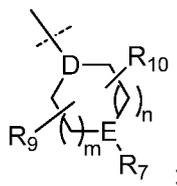
- 5 W, X y Z son independientemente N o CH;  
 Y es N o C-R<sub>5</sub> (sujeto a la condición de que no más de 2 de W, X, Y y Z sean N);  
 R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sub>2</sub> es H, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)Me o  
 R<sub>2</sub> es un grupo -G-CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>), en el que
- 10 G es NH, N(CH<sub>3</sub>) u O;  
 R<sub>3</sub> es fenilo, piridinilo o un heterociclo; y  
 R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sub>5</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, CN, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> u -OCF<sub>3</sub>;  
 D es CH o N;  
 E es N, O o CH;  
 R<sub>7</sub>, cuando está presente, es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 15 R<sub>9</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o -CONH<sub>2</sub>; y  
 n es 0, 1 o 2; o una sal del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (ID)



en la que:

- 20 W es N o C-R<sub>8</sub>;  
 X es N, CH o C(CH<sub>3</sub>);  
 Z es N o C-R<sub>14</sub>;  
 Y es N o C-R<sub>5</sub> (sujeto a la condición de que no más de 2 de W, X, Y y Z sean N);  
 R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>;
- 25 R<sub>2</sub> es H, OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o  
 R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado entre -G-CH<sub>2</sub>CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>), -G-CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>) y -G-R<sub>3</sub> en los que
- 30 G es NH, N(CH<sub>3</sub>), O, C(O)NH o NHC(O);  
 R<sub>3</sub> es fenilo, piridinilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o un heterociclo opcionalmente sustituido con =O; y  
 R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sub>5</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, CN, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub> o -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sub>6</sub> es -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> o un grupo



D es CH o N;

E es N, O, CH o SO<sub>2</sub>;

R<sub>7</sub>, cuando está presente, es H, OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>fenilo, -SO<sub>2</sub>bencilo, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)fenilo,

R<sub>8</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, CN, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>fenilo o -OCH<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

R<sub>9</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NHCH<sub>3</sub> o -C(O)NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub> o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

R<sub>10</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, OH u -Oalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>11</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sub>12</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilen C<sub>1-4</sub>NHR<sub>13</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, un heterociclo o un heterociclo que comprende SO<sub>2</sub>;

R<sub>13</sub> es H o SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sub>14</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>; y

n y m son cada uno un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2; o una sal del mismo.

15 Debe entenderse que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos sustituyentes descritos anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 207 y sales de los mismos. En otra realización, los compuestos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 197 y sales de los mismos. En una realización adicional, los compuestos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 139 y sales de los mismos.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es

5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-feniletoksi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(1-(piridin-2-il)etoksi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoksi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

25 (R)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoksi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

(S)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoksi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

7-(5-(benciloksi)piridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoksi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

30 7-(3-isopropoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoksi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

7-(3-(2-metoxietoksi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

7-(3-(3-hidroxiopropoxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

35 7-(3-hidroxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoksi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

7-(5-hidroxipiridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(1-(piridin-2-il)etoksi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

40 7-(5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

7-(3-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(1-feniletoksi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((1-feniletil)amino)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

45 (R)-N-(3-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;

5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(((tetrahidro-2H-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

N-(3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;

50 7-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

7-(2-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

7-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

ona;  
*N*-(3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)formamida;  
 7-(3-aminofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-(bencilamino)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-(benciloxi)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-(benciloxi)fenil)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 2-((4-benzoilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 10 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
*N*-(3-(5-metil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 2-((4-(bencilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 15 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-*N,N*-dimetilpiperazin-1-sulfonamida;  
 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 20 *N*-(3-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 7-(2,4-difluorofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 2-((2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-(5-((tetrahidro-2*H*-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 25 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 2-(((3-aminopropil)amino)metil)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
*N*-(2-(((7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)metanosulfonamida;  
*N*-(7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-*N*-(2-  
 30 (metilsulfonamido)etil)metanosulfonamida;  
*N*-(4-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(3-(5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 2-(((3-aminopropil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 35 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 40 7-(5-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(2-etilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
*N*-(3-(5-metil-2-((*N*-metilmetilsulfonamido)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 7-(4-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 45 5-metil-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 50 *N*-(2-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)metanosulfonamida;  
*N*-(7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-*N*-(2-  
 (metilsulfonamido)etil)metanosulfonamida;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(*m*-tolil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((1,1-dioxidotiormofolino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (*R*)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 55 7-(2-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-(2-((2-metoxietil)metil)amino)piridin-4-il)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4-hidroxi-piperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 60 4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)benzonitrilo;  
*N*-(4-(5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (*S*)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
*N*-(3-(5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 7-(2-(2-metoxietil)metil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-  
 65 ona;  
 (*S*)-7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;

- (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-(2-cloropiridin-4-il)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5 7-(2-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-((metilamino)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-2H-piran-4-il)metoksi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 N-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 10 (S)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-7-(3-((tetrahidro-2H-2H-piran-4-il)metoksi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperazin-2-carboxamida;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 15 1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperazin-2-carboxilato de metilo;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((*cis*-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-2-((3-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((piperidin-4-ilamino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 20 2-((3-aminopirrolidin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-(((2-aminoetil)(metil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 25 1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-  
 carboxilato de metilo;  
 (R)-2-((3-butil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3-etil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 30 N-(1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)metanosulfonamida;  
 7-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-2-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-  
 ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-diclorofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 35 7-(4-(aminometil)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-7-(4-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-(((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-  
 4(5H)-ona;  
 40 (R)-7-(3-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-  
 il)acetamida;  
 (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(*p*-tolil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 45 (R)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-7-(5-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 50 N-bencil-3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)benzamida;  
 (R)-7-(6-hidroxipirimidin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(*o*-tolil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 55 (S)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(5-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-etil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 60 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-5-etil-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-etiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-N-(4-(2-((4-(etilsulfonil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-  
 il)acetamida;  
 65 N-(4-(2-(3-isopropilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (R)-N-(4-(2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;

- (R)-N-(4-(2-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 N-(4-(2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (R)-N-(4-(2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (S)-N-(4-(2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 5 N-(4-(5-metil-4-oxo-2-((3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 1-((7-(2-acetamidopiridin-4-il)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperidin-2-carboxamida;  
 N-(4-(5-metil-2-((2-metilmorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 N-(4-(2-((2,6-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 N-(4-(2-((3,5-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 10 N-(4-(2-(((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 N-(4-(2-(((2R,3R)-2,3-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 N-(4-(2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 N-(4-(2-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 15 N-(4-(5-metil-4-oxo-2-((2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 N-(4-(2-((2,5-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (S)-N-(4-(2-((3-hidroxi-piperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (S)-N-(4-(2-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (R)-N-(4-(2-((3-hidroxi-piperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (S)-N-(4-(2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 20 N-(4-(2-((3-metoxipiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 N-(4-(2-((3-hidroxi-azetid-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 N-(4-(2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (R)-7-(2-etoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-7-(2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-  
 25 4(5H)-ona;  
 (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-  
 4(5H)-ona;  
 (R)-7-(2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-  
 ona;  
 30 (R)-7-(3-metoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-  
 4(5H)-ona;  
 (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-  
 c]piridin-4(5H)-ona;  
 35 (R)-7-(5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-  
 4(5H)-ona;  
 2-((3-hidroxi-piperidin-1-il)metil)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(2-etoxipiridin-4-il)-2-((3-hidroxi-piperidin-1-il)metil)-5-metil-tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-  
 40 il)propionamida;  
 (R)-2-ciclopropil-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-  
 il)piridin-2-il)acetamida;  
 (R)-N-metil-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-  
 il)piridin-2-il)acetamida;  
 45 (R)-N-(6-(ciclopropilmetoxi)-4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-  
 c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahidro-2H-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-  
 ona;  
 5-metil-2-(morfolinometil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 50 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-  
 4(5H)-ona;  
 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((piridin-2-il)metil)amino)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(3-(piridin-2-il)metoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 55 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(2-(piridin-2-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(2-(benciloxi)piridin-4-il)-5-metil-tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N,3-dimetilpiperidin-3-carboxamida;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)metil)-5-metil-tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-(((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)metil)-5-metil-tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 60 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino)metil)-5-metil-tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((metilamino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3-(metoximetil)-3-metilpiperidin-1-il)metil)-5-metil-tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-((3-(ciclopropilmetoxi)metil)-3-metilpiperidin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 65 5-metil-7-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)-2-((2,2,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-  
 4(5H)-ona;

*N*-(3-(5-metil-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
*N*-(4-(2-((2,3-dimetilpiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(4-(5-metil-4-oxo-2-(piperidin-1-il)metil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-*N,N*,3-trimetilpiperidin-3-carboxamida;

5

o una sal del mismo.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es

5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-feniletoksi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(5-(benciloxi)piridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-isopropoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-(3-hidroxiopropoxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-hidroxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(5-hidroxipiridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(1-feniletoksi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((1-feniletil)amino)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (*R*)-*N*-(3-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
*N*-(3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 7-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(2-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
*N*-(3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)formamida;  
 7-(3-aminofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-(bencilamino)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-(benciloxi)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-(benciloxi)fenil)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 2-((4-benzoilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4(etilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
*N*-(3-(5-metil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 2-((4-(bencilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-*N,N*-dimetilpiperazin-1-sulfonamida;  
 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
*N*-(3-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 7-(2,4-difluorofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;  
 2-((2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-(5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona;

60

- 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-(((3-aminopropil)amino)metil)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 N-2-(((7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)metanosulfonamida;  
 N-(4-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 5 N-(3-(5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-(((3-aminopropil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 10 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(5-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 15 7-(2-etilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 N-(3-(5-metil-2-((N-metilmetilsulfonamido)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 7-(4-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 20 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 N-2-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)metanosulfonamida;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(m-tolil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((1,1-dioxidotiormofolino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 25 (R)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(2-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-(((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 30 7-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)benzonitrilo;  
 N-(4-(5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (S)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 N-(3-(5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 35 7-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 40 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-(((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-(2-cloropiridin-4-il)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(2-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-((metilamino)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(pirrolidin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 45 N-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-7-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperazin-2-carboxamida;  
 50 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 1-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperazin-2-carboxilato de metilo;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((cis-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-2-((3-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 55 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((piperidin-4-il)amino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-(((3-aminopirrolidin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-(4-aminopiperidin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-(((2-aminoetil)(metil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 60 (R)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 1-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-carboxilato de metilo;  
 (R)-2-((3-butil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 65 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3-etil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

- N*-(1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)metanosulfonamida; 7-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-2-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-3-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 7-(3,4-diclorofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 7-(4-(aminometil)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 7-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(4-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 5-metil-2-(((*R*)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(3-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;
- (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(*p*-tolil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(5-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-2-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- N*-bencil-3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)benzamida;
- (*R*)-7-(6-hidroxipirimidin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(*o*-tolil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*S*)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*S*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-4-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*S*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-3-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*S*)-7-(5-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*S*)-7-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- (*S*)-7-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 5-etil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-5-etil-7-feniltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;
- 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-etiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

o una sal del mismo.

- 35 La expresión "alquilo C<sub>1-4</sub>" significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos uno, y como mucho cuatro, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, isobutilo, isopropilo y *t*-butilo.

- 40 La expresión "alquileo C<sub>1-4</sub>" significa una cadena de alquilo lineal o ramificada que contiene al menos uno, y como mucho cuatro, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, propileno y butileno.

La expresión "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" se usa para describir un anillo carbocíclico no aromático que contiene al menos tres y como máximo siete átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C<sub>3-7</sub> incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 45 El término "heterociclo" se refiere a un anillo saturado de 5 o 6 miembros que incluye uno o más (p.ej. 2) heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos de heterociclo saturados incluyen, pero sin limitación, tetrahidropirano, tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, morfolina, 1,4-dioxano, tiomorfolina, 1,4-oxatiano y 1,4-ditano. El punto de unión al resto de la molécula puede ser mediante cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado.

- 50 La expresión "heterociclo que comprende SO<sub>2</sub> como uno de los heteroátomos del anillo" se refiere a un anillo saturado de 5 o 6 miembros que incluye uno o más (p.ej. 2) heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre y dióxido de azufre, en el que al menos uno de los heteroátomos es dióxido de azufre. Los ejemplos de grupos heterociclo que comprende SO<sub>2</sub> incluyen, pero sin limitación, 1,2-dióxido de tetrahidrotiofenilo y 1,1-dióxido de tetrahydro-2*H*-tiopiranilo.

El término "halo" como se usa en el presente documento se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

- 55 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y de animales sin excesiva toxicidad, irritación u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son coherentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener un átomo quiral por lo que pueden formarse isómeros ópticos, por ejemplo enantiómeros. Por consiguiente, la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) tanto en forma de isómeros individuales aislados, de manera que están sustancialmente libres del otro isómero (es decir, puro) o como mezclas (es decir, racematos y mezclas racémicas). Un isómero individual aislado, de modo que está sustancialmente libre del otro isómero (es decir, puro) puede aislarse de manera que menos del 10 %, particularmente menos de aproximadamente el 1 %, por ejemplo menos aproximadamente el 0,1 % del otro isómero está presente.

La separación de isómeros puede conseguirse por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC.

- 15 Se apreciará que la presente invención cubre compuestos de fórmula (I) en forma de la base libre y como sales del mismo, por ejemplo como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en forma de una base libre. En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 20 Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son deseablemente farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácidos. Para una revisión de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas, véase Berge y col., *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19, (1977). Típicamente, una sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse fácilmente usando un ácido o base deseados según sea adecuado. La sal resultante puede precipitarse a partir de una solución y recogerse por filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente.

- 25 Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable puede formarse mediante reacción de un compuesto de fórmula (I) con ácido orgánico o inorgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, *p*-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico, tal como 2-naftalenosulfónico o hexanoico), opcionalmente en un disolvente adecuado, tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que normalmente se aísla, por ejemplo por cristalización y filtración o por evaporación seguido de trituración. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser una sal bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, *p*-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato) o hexanoato.

- 30 Otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, formiatos, oxalatos o trifluoroacetatos, pueden usarse, por ejemplo en el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) y se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I).

- 40 Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o a partir de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos compuestos son conocidos como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los disolventes con altos puntos de ebullición y/o capaces de formar enlaces de hidrógeno, tales como agua, xileno, *N*-metil pirrolidiona, metanol y etanol pueden usarse para formar solvatos. Los procedimientos para la identificación de solvatos incluyen, pero sin limitación, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) están dentro del alcance de la invención.

- 45 La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de los solvatos de los compuestos de fórmula (I).

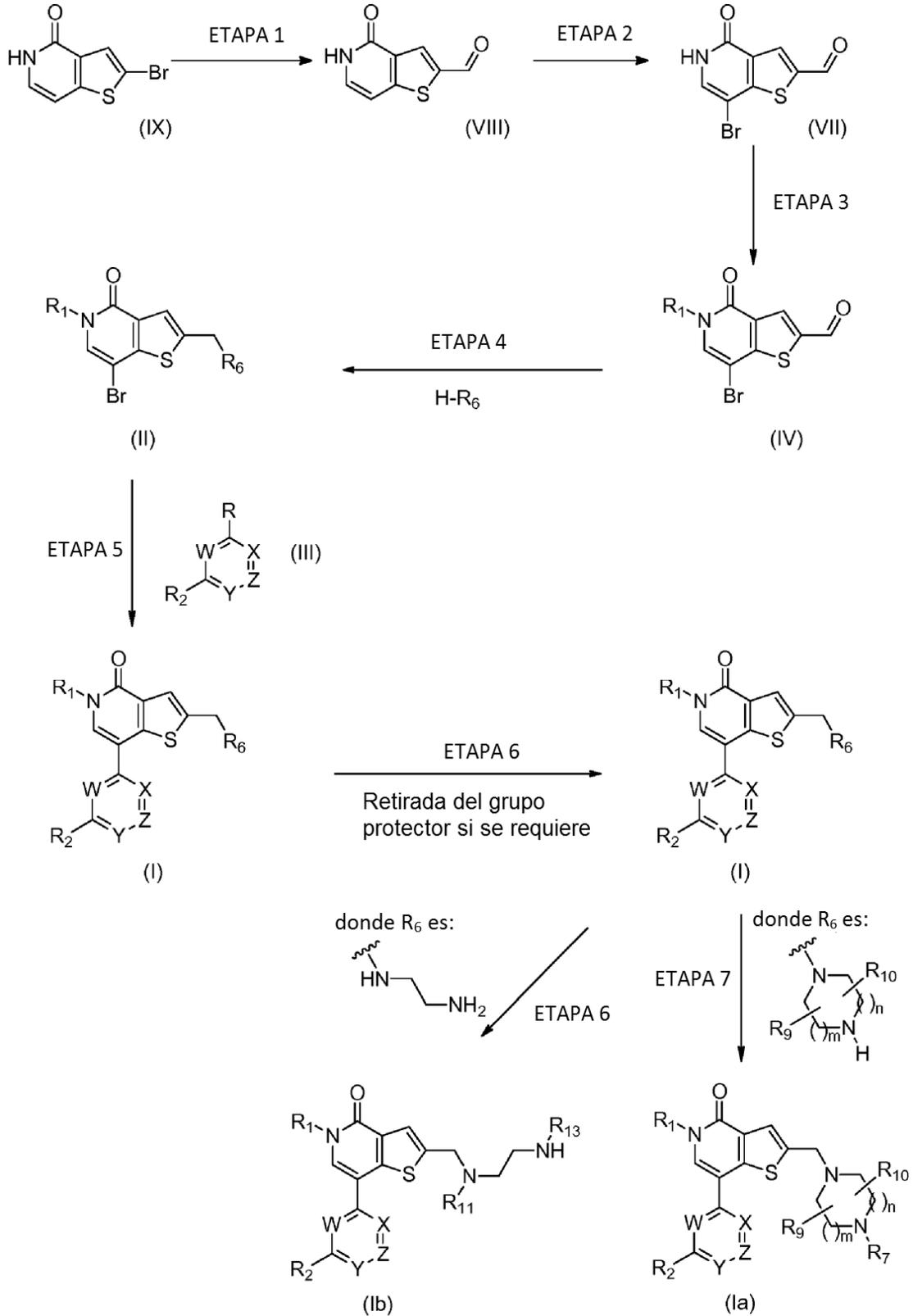
- Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) pueden existir como polimorfos, que están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Pueden caracterizarse y diferenciarse formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) usando una diversidad de técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, patrones de difracción de polvo de rayos X (XRPD), espectros infrarrojos (IR), espectros de Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMNes).

Se apreciará a partir de lo anterior que dentro del alcance de la invención se incluyen solvatos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

- 55 Los compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos pueden prepararse por una diversidad de procedimientos, incluyendo química convencional. A continuación se exponen procedimientos sintéticos generales ilustrativos y

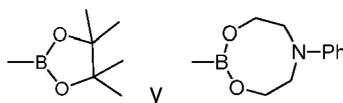
después en los Ejemplos se preparan compuestos específicos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se describe en los Esquemas 1 a 9 posteriores:

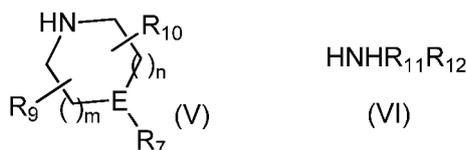


Esquema 1

en la que m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>13</sub>, W, X, Y y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (I); y R se selecciona entre -B(OH)<sub>2</sub>, -BF<sub>3</sub>K,



H-R<sub>6</sub> es un compuesto de fórmula (V) o un compuesto de fórmula (VI)



5

en la que m, n, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y E son como se definen para un compuesto de fórmula (I).

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 1, pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.

La Etapas 1 puede realizarse mediante tratamiento con una base fuerte adecuada, tal como nBuLi, seguido de un agente de formilación adecuado, tal como N,N-dimetilformamida, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como -78 °C y durante un periodo de tiempo adecuado, tal como 3 horas.

10

La Etapas 2 puede realizarse mediante tratamiento con un agente de bromación adecuado, tal como n-bromosuccinimida o Br<sub>2</sub>, en un disolvente adecuado, tal como THF, AcOH o CH<sub>3</sub>CN, a una temperatura y durante un periodo de tiempo adecuados, tales como temperatura ambiente cuando se usa NBS durante, por ejemplo 6 horas o a reflujo si se usa Br<sub>2</sub>, durante, por ejemplo 30 min.

15

la Etapas 3 puede realizarse mediante tratamiento con un agente de alquilación adecuado, tal como yodoetano o yodoetano, en presencia de una base adecuada, por ejemplo Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NaH, en un disolvente adecuado, tal como THF o DMF, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente durante un periodo de, por ejemplo una noche.

20

La Etapas 4 puede realizarse con un agente de reducción adecuado, tal como triacetoxiborohidruro sódico, complejo de 2-picolina borano o cianoborohidruro sódico, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido acético, en presencia de un disolvente adecuado, tal como metanol, DCM, 1,2-DCE, cloroformo, THF o éter dietílico, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, 40 °C o 50 °C durante un periodo de reacción total de 1-72 h que incluye un periodo de 0-4 h antes de la adición del agente de reducción.

25

La Etapas 5 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o PEPPSI, un aditivo adecuado si se requiere, tal como CuI, una base adecuada, tal como NaO<sup>t</sup>Bu, KO<sup>t</sup>Bu, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-DME, 1,2-DME acuoso, etanol en tolueno, tolueno, THF, THF acuoso, isopropanol acuoso, DMF o 1,4-dioxano acuoso, a una temperatura adecuada, tal como 80-150 °C, opcionalmente en un reactor de microondas, durante un periodo adecuado, tal como de 20 min a 20 h.

30

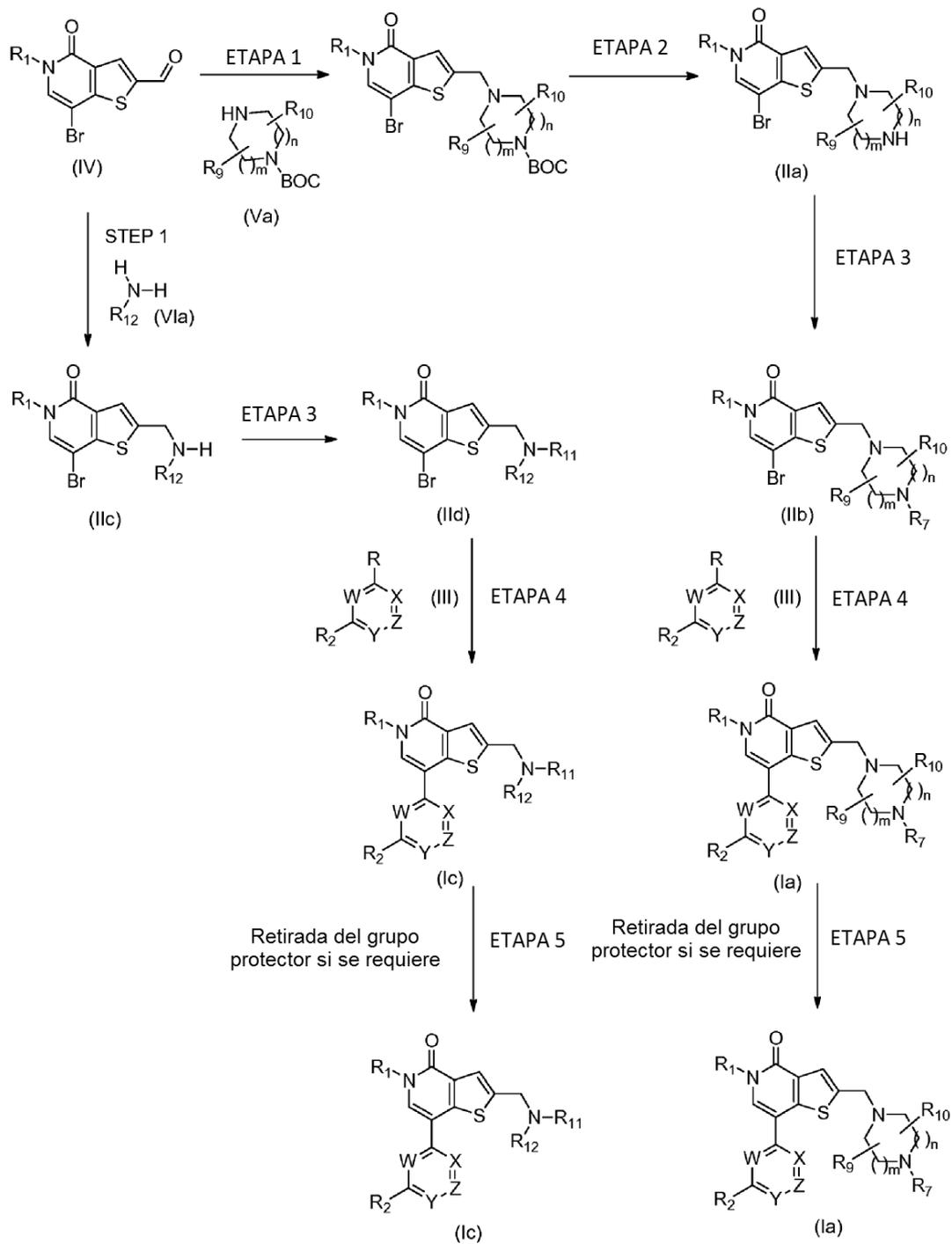
Cuando el grupo protector es BOC, la Etapas 6 puede realizarse en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como DCM o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo adecuado, tal como de 1 a 24 h.

35

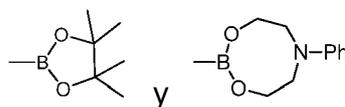
La Etapas 7 puede realizarse mediante tratamiento con un agente de sulfonilación o acilación adecuado, tal como un cloruro de sulfonilo, un cloruro de acilo o un anhídrido de acilo, en presencia de una base adecuada, tal como piridina, piridina/DMAP o trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DCM, acetonitrilo o 1,2-DCE, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente o 40 °C y durante un periodo de tiempo adecuado, tal como de 1 h a una noche.

40

Como alternativa, cuando R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, la Etapas 7 puede realizarse usando condiciones adecuadas para una reacción de aminación reductora. Por ejemplo, en presencia de un agente de reducción adecuado, tal como triacetoxiborohidruro sódico, complejo de 2-picolina borano o cianoborohidruro sódico, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido acético, en presencia de un disolvente adecuado, tal como metanol, DCM, 1,2-DCE, cloroformo, THF o éter dietílico, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, 40 °C o 50 °C durante un periodo de reacción total de 1-72 h que incluye un periodo de 0-4 h antes de la adición del agente de reducción.



en la que m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, W, X, Y y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (I); y R se selecciona entre -B(OH)<sub>2</sub>, -BF<sub>3</sub>K,



- 5 Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 2, pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.  
La Etapla 1 puede realizarse con un agente de reducción adecuado, tal como triacetoxiborohidruro sódico, complejo

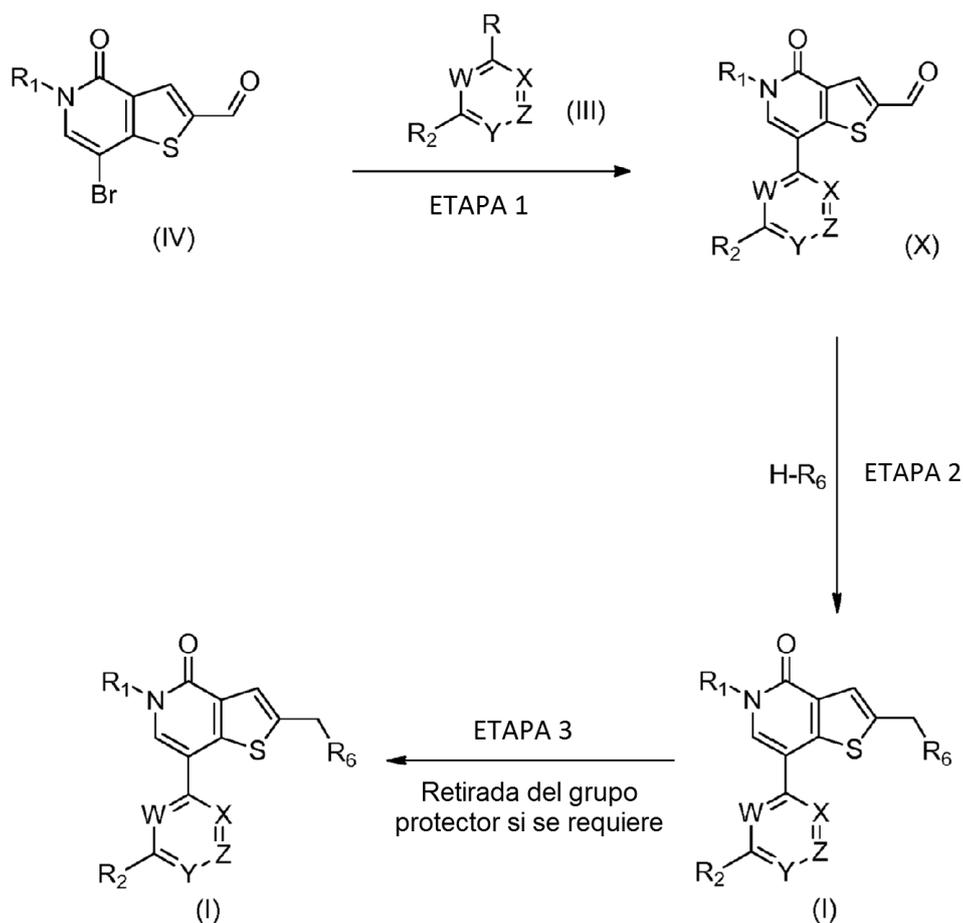
de 2-picolina borano o cianoborohidruro sódico, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido acético, en presencia de un disolvente adecuado, tal como metanol, DCM, 1,2-DCE, cloroformo, THF o éter dietílico, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, 40 °C o 50 °C durante un periodo de reacción total de 1-72 h que incluye un periodo de 0-4 h antes de la adición del agente de reducción.

- 5 La Etapa 2 puede realizarse en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como DCM o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo adecuado, tal como de 1 a 24 h.

- 10 Cuando R<sub>7</sub> es -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, la Etapa 3 puede realizarse mediante tratamiento con un agente de sulfonilación adecuado, tal como un cloruro de sulfonilo, en presencia de una base adecuada, tal como piridina, en un disolvente adecuado, tal como DCM, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo de 4 h a una noche.

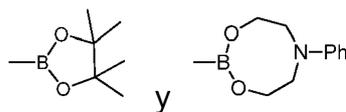
- 15 La Etapa 4 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o PEPPSI, un aditivo adecuado si se requiere, tal como CuI, una base adecuada, tal como NaO<sup>t</sup>Bu, KO<sup>t</sup>Bu, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-DME, 1,2-DME acuoso, etanol en tolueno, tolueno, THF, THF acuoso, isopropanol acuoso, DMF o 1,4-dioxano acuoso, a una temperatura adecuada, tal como 80-150 °C, opcionalmente en un reactor de microondas, durante un periodo adecuado, tal como de 20 min a 20 h.

- 20 Cuando el grupo protector es BOC, la Etapa 5 puede realizarse en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como DCM o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo adecuado, tal como de 1 a 24 h.

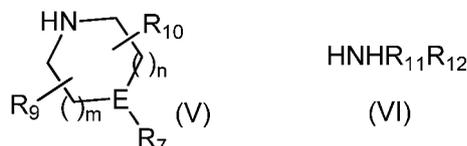


Esquema 3

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub>, W, X, Y y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (I); y R se selecciona entre -B(OH)<sub>2</sub>, -BF<sub>3</sub>K,



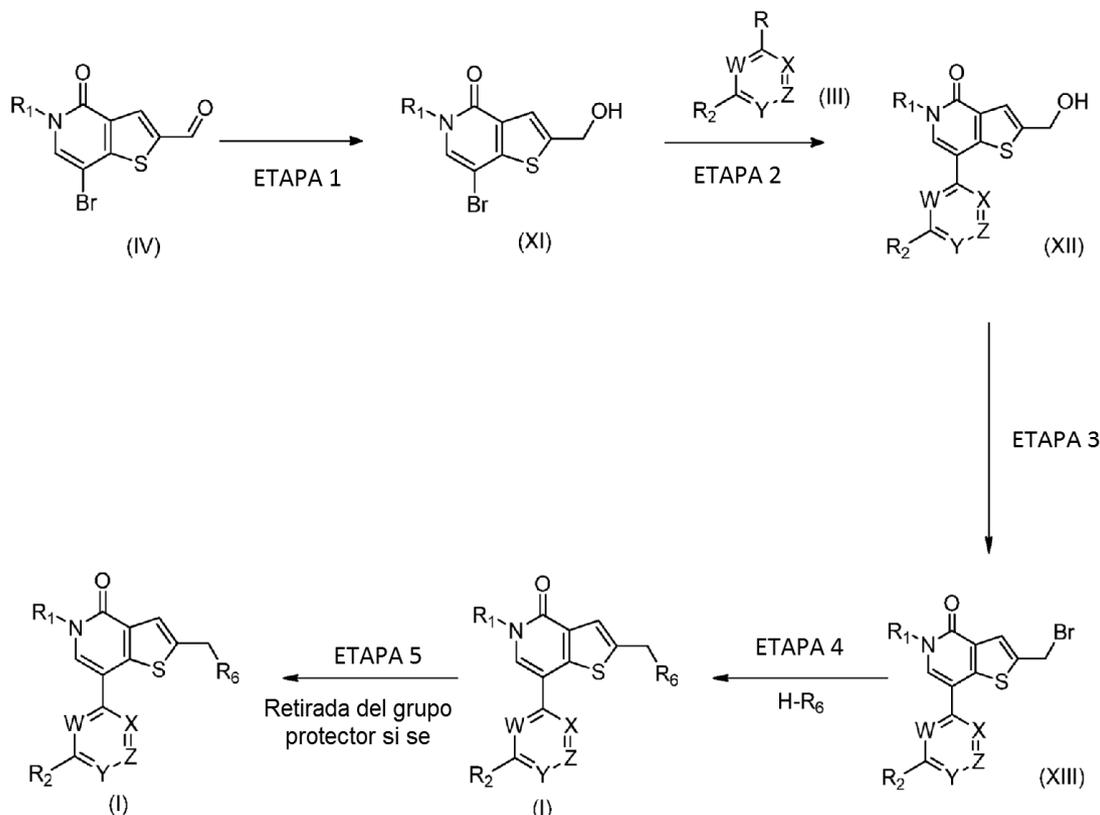
H-R<sub>6</sub> es un compuesto de fórmula (V) o un compuesto de fórmula (VI)



Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 3, pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.

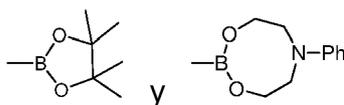
5 La Etapla 1 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o PEPPSI, un aditivo adecuado si se requiere, tal como CuI, una base adecuada, tal como NaO<sup>t</sup>Bu, KO<sup>t</sup>Bu, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-DME, 1,2-DME acuoso, etanol en tolueno, tolueno, THF, THF acuoso, isopropanol acuoso, DMF o 1,4-dioxano  
10 un periodo adecuado, tal como de 20 min a 20 h.

La Etapla 2 puede realizarse con un agente de reducción adecuado, tal como triacetoxiborohidruro sódico, complejo de 2-picolina borano o cianoborohidruro sódico, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido acético, en presencia de un disolvente adecuado, tal como metanol, DCM, 1,2-DCE, cloroformo, THF o éter dietílico, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, 40 °C o 50 °C durante un periodo de reacción total de 1-72 h  
15 que incluye un periodo de 0-4 h antes de la adición del agente de reducción.

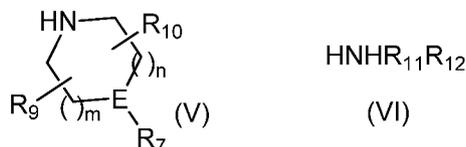


Esquema 4

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub>, W, X, Y y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (I); y R se selecciona entre -B(OH)<sub>2</sub>, -BF<sub>3</sub>K,

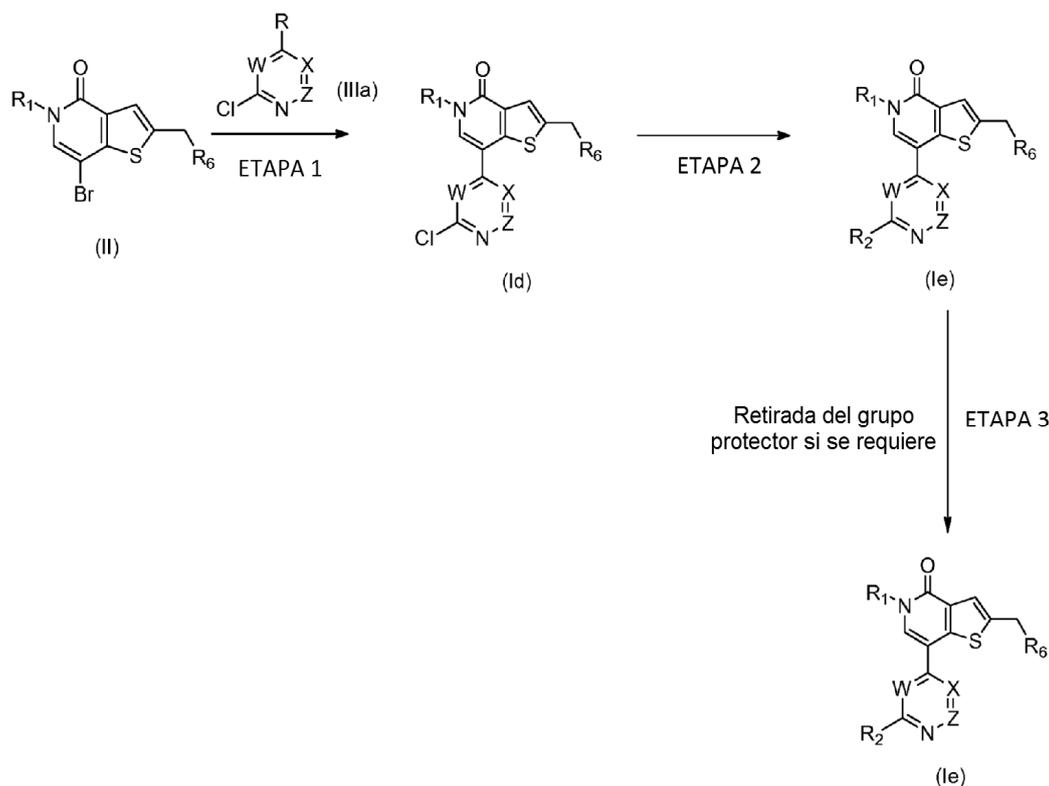


H-R<sub>6</sub> es un compuesto de fórmula (V) o un compuesto de fórmula (VI)



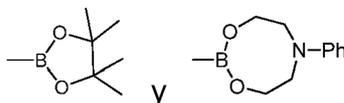
Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 4, pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.

- 5 La Etapla 1 puede realizarse mediante tratamiento con un agente de reducción adecuado, tal como borohidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como etanol, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1 h.
- 10 La Etapla 2 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o PEPPSI, un aditivo adecuado si se requiere, tal como CuI, una base adecuada, tal como NaO<sup>t</sup>Bu, KO<sup>t</sup>Bu, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-DME, 1,2-DME acuoso, etanol en tolueno, tolueno, THF, THF acuoso, isopropanol acuoso, DMF o 1,4-dioxano acuoso, a una temperatura adecuada, tal como 80-150 °C, opcionalmente en un reactor de microondas, durante un periodo adecuado, tal como de 20 min a 20 h.
- 15 La Etapla 3 puede realizarse mediante tratamiento con un agente de bromación adecuado, tal como PBr<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 40-60 °C y durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo de 2 h a una noche.
- La Etapla 4 puede realizarse en presencia de un ácido adecuado, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como DMSO o DMF, a una temperatura adecuada, tal como 110 °C en un reactor de microondas y durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 30 min.
- 20 Cuando el grupo protector es BOC, la Etapla 5 puede realizarse en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como DCM o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo adecuado, tal como de 1 a 24 h.



Esquema 5

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$ ,  $W$ ,  $X$  y  $Z$  son como se definen para un compuesto de fórmula (I); y  $R$  se selecciona entre - $B(OH)_2$ ,  $-BF_3K$ ,



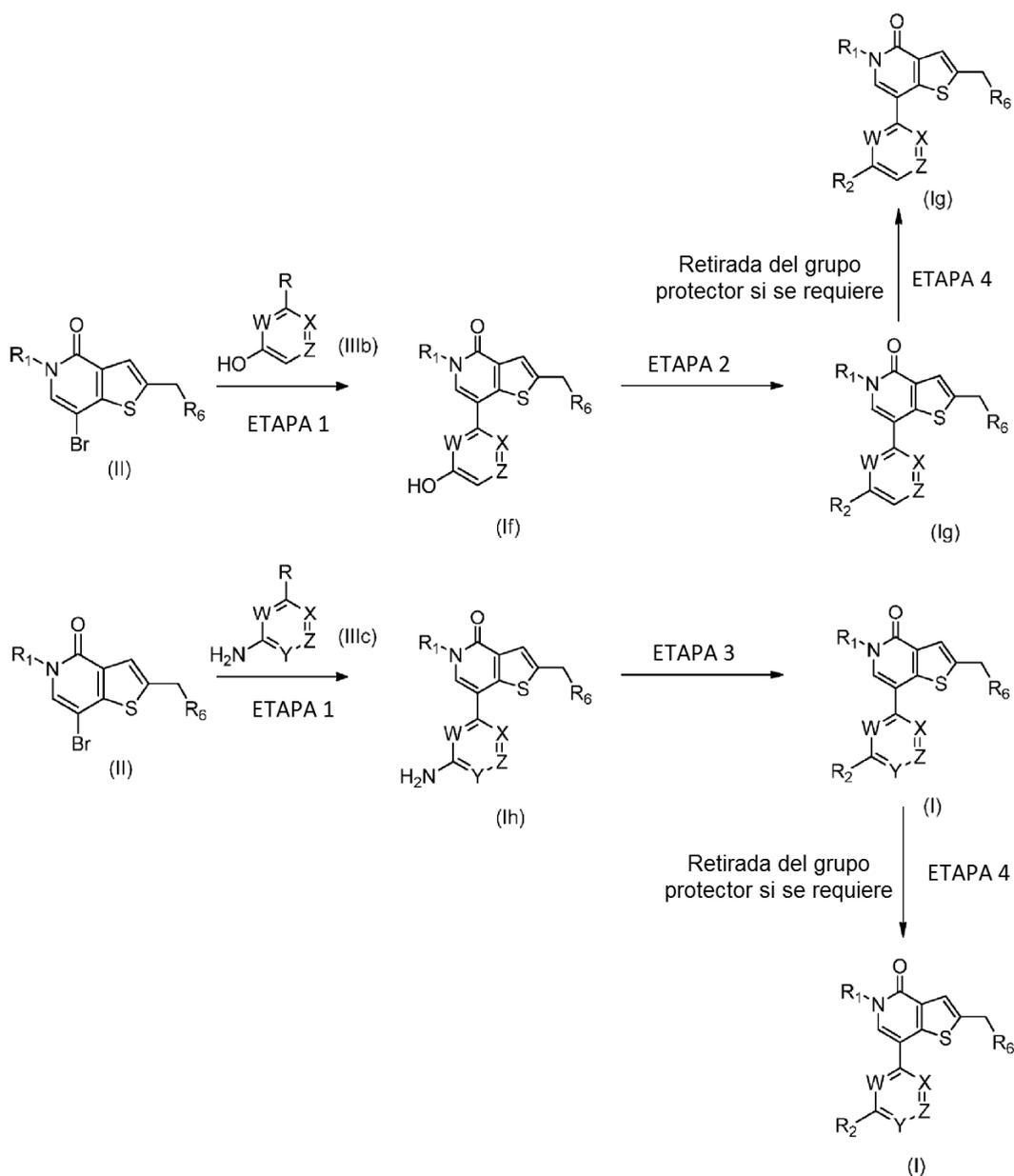
5 Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 5, pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.

La Etapa 1 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ,  $Pd_2(dba)_3$ ,  $PdCl_2(dppf).DCM$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$  o PEPPSI, un aditivo adecuado si se requiere, tal como  $CuI$ , una base adecuada, tal como  $NaO^iBu$ ,  $KO^iBu$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ ,  $K_3PO_4$  o  $K_2CO_3$ , en un disolvente adecuado, tal como 1,2-DME, 1,2-DME acuoso, etanol en tolueno, tolueno, THF, THF acuoso, isopropanol acuoso, DMF o 1,4-dioxano acuoso, a una temperatura adecuada, tal como 80-150 °C, opcionalmente en un reactor de microondas, durante un periodo adecuado, tal como de 20 min a 20 h.

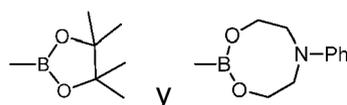
15 Cuando  $R_2$  es  $-NHCH(CH_3)CH_2OCH_3$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$  o  $-G-CH(R_3)(R_4)$ , en los que  $G$  es  $NH$  o  $N(CH_3)$  y  $R_3$  y  $R_4$  son como se definen para un compuesto de fórmula (I), la Etapa 2 puede realizarse mediante tratamiento con una amina adecuada, en un disolvente adecuado, tal como NMP y a una temperatura adecuada, tal como 250 °C en un reactor de microondas y durante un periodo de tiempo adecuado, tal como 30 min. Como alternativa, la reacción puede realizarse mediante tratamiento con una amina adecuada, en presencia de un catalizador adecuado y un sistema de ligando, tal como  $Pd_2(dba)_3/BINAP$ , en un disolvente adecuado, tal como THF y a una temperatura adecuada, tal como 80 °C y durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 4 h.

20 Como alternativa, cuando  $R_2$  es  $-NHC(O)alquilo C_{1-4}$  o  $-NHC(O)cicloalquilo C_{3-6}$ , la Etapa 2 puede realizarse, en presencia de un catalizador adecuado y un sistema de ligando, tal como  $Pd_2(dba)_3/Xantphos$ , en presencia de una base adecuada, tal como  $Cs_2CO_3$ , en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano y a una temperatura adecuada, tal como 100-160 °C, opcionalmente en un reactor de microondas y durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo de 2 h a 2 días.

25 Cuando el grupo protector es BOC, la Etapa 3 puede realizarse en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como DCM o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo adecuado, tal como de 1 a 24 h.



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub>, W, X, Y y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (I); y R se selecciona entre -B(OH)<sub>2</sub>, -BF<sub>3</sub>K,



5 Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 6, pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.

La Etapas 1 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o PEPPSI, un aditivo adecuado si se requiere, tal como CuI, una base adecuada, tal como Na<sup>t</sup>Bu, KO<sup>t</sup>Bu, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-DME, 1,2-DME acuoso, etanol en tolueno, tolueno, THF, THF acuoso, isopropanol acuoso, DMF o 1,4-dioxano acuoso, a una temperatura adecuada, tal como 80-150 °C, opcionalmente en un reactor de microondas, durante un periodo adecuado, tal como de 20 min a 20 h.

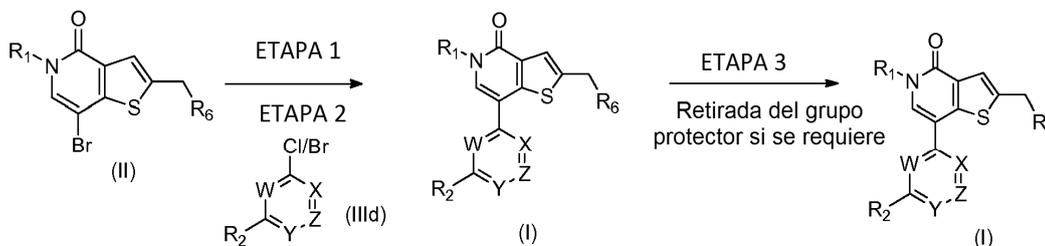
10 Cuando R<sub>2</sub> es -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o -G-CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>), en los que G es O y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se

definen para un compuesto de fórmula (I), la Etapa 2 puede realizarse mediante tratamiento con un agente de alquilación adecuado, tal como bromuro de alquilo, en presencia de una base adecuada, tal como  $K_2CO_3$ , en un disolvente adecuado, tal como DMF y a una temperatura adecuada, tal como  $100\text{ }^\circ\text{C}$  y durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 3-24 h.

5 Cuando Y es CH y  $R_2$  es  $-G-CH(R_3)(R_4)$ , en el que G es NH y  $R_3$  y  $R_4$  son como se definen para un compuesto de fórmula (I), la Etapa 3 puede realizarse usando condiciones adecuadas para una aminación reductora: Por ejemplo mediante tratamiento con un aldehído adecuado, en presencia de un agente de reducción adecuado, tal como borohidruro sódico o isopropóxido de titanio (IV), en un disolvente adecuado, tal como 2,2,2-trifluoroetanol, opcionalmente en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido acético, a una temperatura adecuada, tal como de  $40\text{ }^\circ\text{C}$  a reflujo, durante un periodo de reacción total de 1-3 días que incluye un periodo de 80-180 min antes de la adición del agente de reducción.

10 Como alternativa, cuando Y es N y  $R_2$  es  $-NHC(O)$ alquilo  $C_{1-4}$ , la Etapa 3 puede realizarse usando condiciones adecuadas para una acilación: Por ejemplo mediante tratamiento con un anhídrido de acilo o cloruro de acilo adecuado, en presencia de una base adecuada, tal como piridina o DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como DCM o 1,2-DCE a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo, por ejemplo 4 h.

15 Cuando el grupo protector es BOC, la Etapa 4 puede realizarse en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como DCM o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo adecuado, tal como de 1 a 24 h.



Esquema 7

20

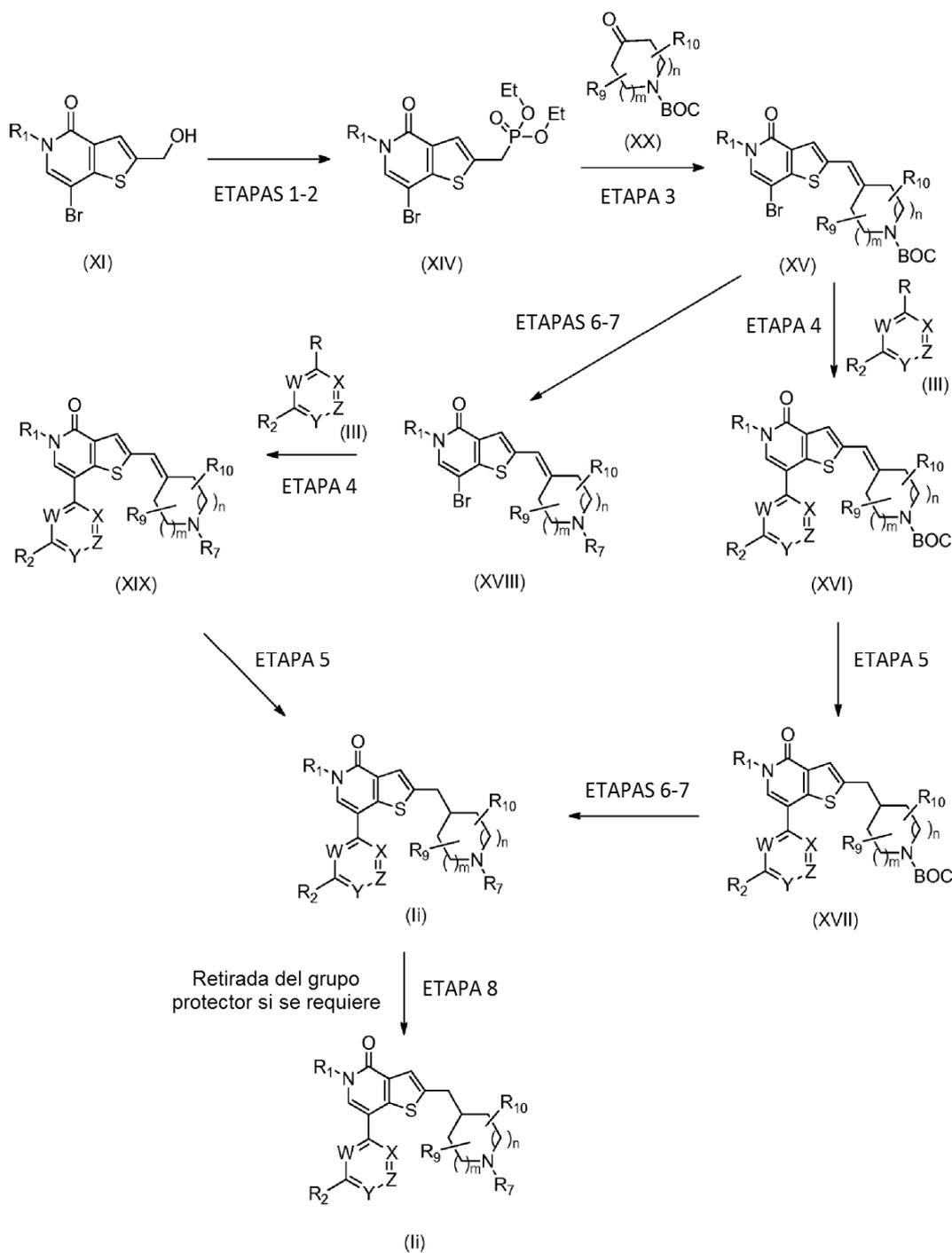
en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$ , W, X, Y y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (I).

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 7, pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.

25 La Etapa 1 puede realizarse mediante tratamiento con *bis*(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo  $PdCl_2(dppf)$ , en presencia de una base adecuada, por ejemplo KOAc, en disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como  $110\text{ }^\circ\text{C}$  en un reactor de microondas, durante un periodo adecuado, tal como 30 min.

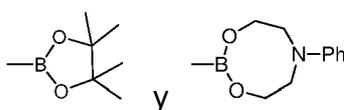
30 La Etapa 2 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ,  $Pd_2(dba)_3$ ,  $PdCl_2(dppf)$ .DCM,  $Pd(OAc)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$  o PEPPSI, una base adecuada, tal como  $Na^+Bu^-$ ,  $K^+Bu^-$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  o  $K_2CO_3$ , en un disolvente adecuado, tal como 1,2-DME, 1,2-DME acuoso, etanol en tolueno, tolueno, THF, THF acuoso, isopropanol acuoso, DMF o 1,4-dioxano acuoso, a una temperatura adecuada, tal como  $80-150\text{ }^\circ\text{C}$ , opcionalmente en un reactor de microondas, durante un periodo adecuado, tal como de 20 min a 20 h.

Cuando el grupo protector es BOC, la Etapa 3 puede realizarse en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como DCM o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo adecuado, tal como de 1 a 24 h.



Esquema 8

en la que m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, W, X y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (I); y R se selecciona entre -B(OH)<sub>2</sub>, -BF<sub>3</sub>K,



5 Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 8, pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.

La Etapa 1 puede realizarse mediante tratamiento con un agente de bromación adecuado, tal como PBr<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 40-60 °C y durante un periodo de

tiempo adecuado, por ejemplo de 2 h a una noche.

La Etapa 2 puede realizarse mediante tratamiento con un trialquilfosfito adecuado, tal como P(OEt)<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura adecuada, tal como 120 °C y durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo una noche.

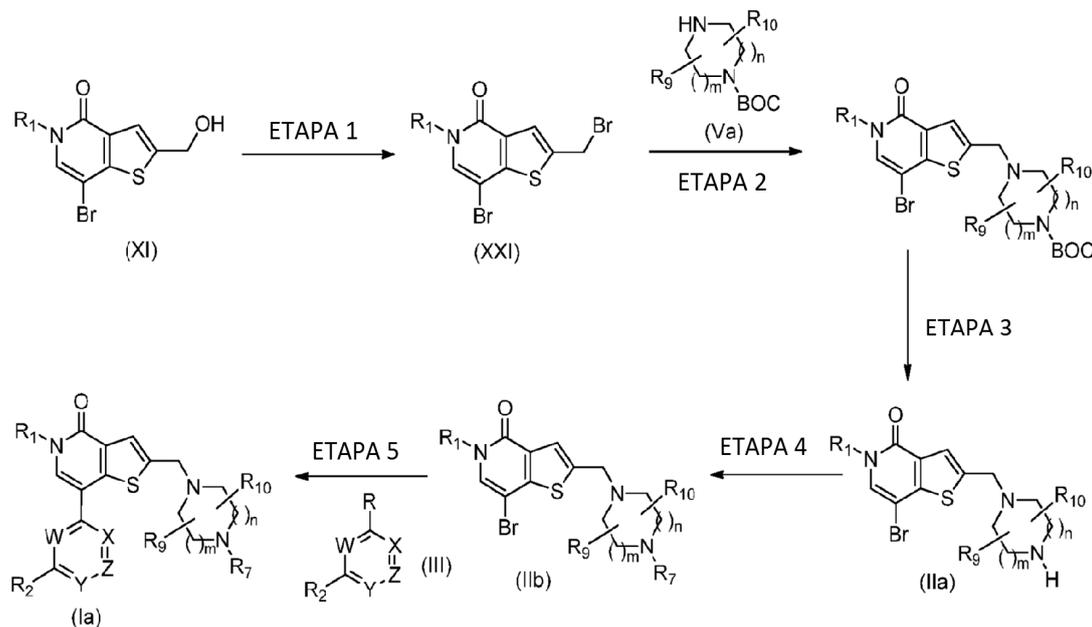
- 5 La Etapa 3 puede realizarse mediante tratamiento con una base adecuada, tal como LDA, en un disolvente adecuado, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, por ejemplo durante 45 min a -78 °C en una atmósfera inerte antes de la adición de la cetona, calentando después a temperatura ambiente durante una noche.

- 10 La Etapa 4 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o PEPPSI, un aditivo adecuado si se requiere, tal como CuI, una base adecuada, tal como NaO<sup>t</sup>Bu, KO<sup>t</sup>Bu, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-DME, 1,2-DME acuoso, etanol en tolueno, tolueno, THF, THF acuoso, isopropanol acuoso, DMF o 1,4-dioxano acuoso, a una temperatura adecuada, tal como 80-150 °C, opcionalmente en un reactor de microondas, durante un periodo adecuado, tal como de 20 min a 20 h.

- 15 La Etapa 5 puede realizarse mediante tratamiento con formiato de amonio en presencia de un catalizador adecuado, tal como Pd al 10 %/C, en un disolvente adecuado, tal como etanol, en condiciones adecuadas, por ejemplo calentamiento a reflujo durante 2 h.

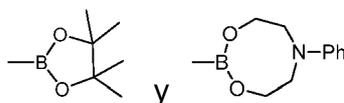
la Etapa 6 puede realizarse en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como DCM o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo adecuado, tal como de 1 a 24 h.

- 20 Cuando R<sub>7</sub> es -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, la Etapa 7 puede realizarse mediante tratamiento con un agente de sulfonilación adecuado, tal como un cloruro de sulfonilo, en presencia de una base adecuada, tal como piridina, en un disolvente adecuado, tal como DCM, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y durante un periodo adecuado de, por ejemplo de 1 h a una noche.



Esquema 9

- 25 en la que m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, W, X, Y y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (I); y R se selecciona entre -B(OH)<sub>2</sub>, -BF<sub>3</sub>K,



Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 9, pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción.

- 30 La Etapa 1 puede realizarse mediante tratamiento con un agente de bromación adecuado, tal como PBr<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 40-60 °C y durante un periodo de

tiempo adecuado, por ejemplo de 2 h a una noche.

La Etapa 2 puede realizarse en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico o hidruro sódico en un disolvente adecuado, tal como THF o DMF, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente.

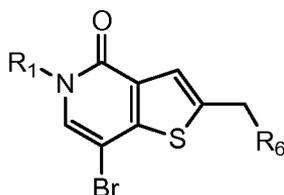
5 la Etapa 3 puede realizarse en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como DCM o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo adecuado, tal como de 1 a 24 h.

10 La Etapa 4 puede realizarse mediante tratamiento con un agente de sulfonilación o acilación adecuado, tal como un cloruro de sulfonilo, un cloruro de acilo o un anhídrido de acilo, en presencia de una base adecuada, tal como piridina, piridina/DMAP o trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DCM, acetonitrilo o 1,2-DCE, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente o 40 °C y durante un periodo de tiempo adecuado, tal como de 1 h a una noche.

15 Como alternativa, cuando R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, la Etapa 4 puede realizarse usando condiciones adecuadas para una reacción de aminación reductora. Por ejemplo, en presencia de un agente de reducción adecuado, tal como triacetoxiborohidruro sódico, complejo de 2-picolina borano o cianoborohidruro sódico, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido acético, en presencia de un disolvente adecuado, tal como metanol, DCM, 1,2-DCE, cloroformo, THF o éter dietílico, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, 40 °C o 50 °C durante un periodo de reacción total de 1-72 h que incluye un periodo de 0-4 h antes de la adición del agente de reducción.

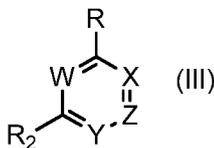
20 La Etapa 5 puede realizarse con un catalizador de paladio adecuado, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o PEPPSI, un aditivo adecuado si se requiere, tal como CuI, una base adecuada, tal como NaO<sup>t</sup>Bu, KO<sup>t</sup>Bu, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-DME, 1,2-DME acuoso, etanol en tolueno, tolueno, THF, THF acuoso, isopropanol acuoso, DMF o 1,4-dioxano acuoso, a una temperatura adecuada, tal como 80-150 °C, opcionalmente en un reactor de microondas, durante un periodo adecuado, tal como de 20 min a 20 h.

25 Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

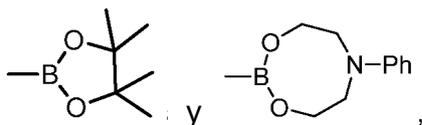


(II)

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)



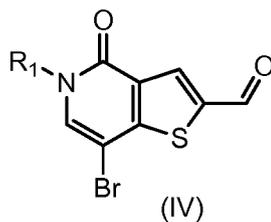
en la que R<sub>2</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, y R se selecciona entre B(OH)<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>K,



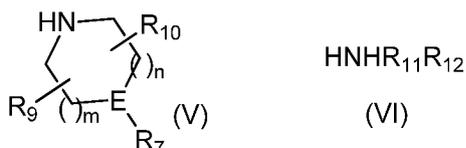
30

opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

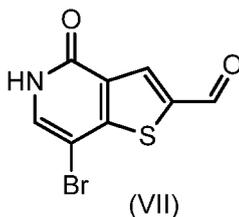


en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, con una amida de fórmula (V) o fórmula (VI)



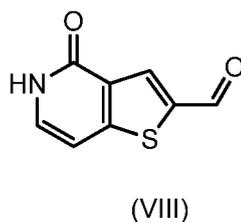
5 en la que m, n, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y E son como se han definido anteriormente, y si R<sub>12</sub> es alquileo C<sub>1-4</sub>NHR<sub>13</sub>, entonces R<sub>12</sub> está protegido por un grupo protector adecuado, tal como BOC.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IV) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



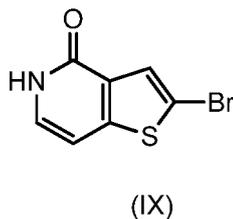
con R<sub>1</sub>, en el que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente.

10 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VII) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



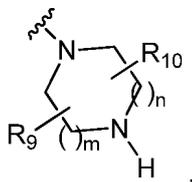
con un agente de bromación, por ejemplo *n*-bromosuccinimida.

15 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VIII) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



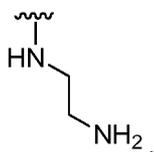
con un material organometálico, por ejemplo, *n*-butil-litio, seguido de la adición de *N,N*-dimetilformamida.

En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ia) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, y R<sub>6</sub> es



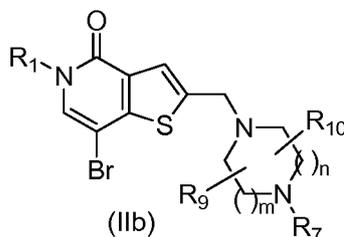
5 en la que m, n, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son como se han definido anteriormente, con un agente de sulfonilación adecuado, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, un agente de acilación adecuado, por ejemplo cloruro de benzoílo, o en condiciones adecuadas para aminación reductora, por ejemplo con un aldehído en presencia de un agente de reducción adecuado, tal como cianoborohidruro sódico.

10 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ib) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, y R<sub>6</sub> es

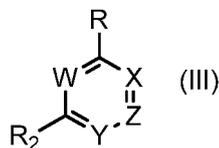


con un agente de sulfonilación adecuado, por ejemplo cloruro de metanosulfonilo.

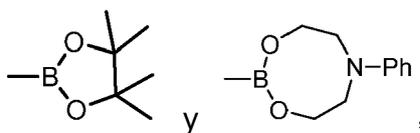
15 En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ia) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIb)



en la que m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)

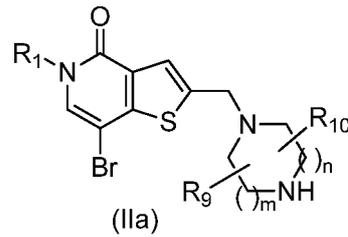


en la que R<sub>2</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, y R se selecciona entre B(OH)<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>K,



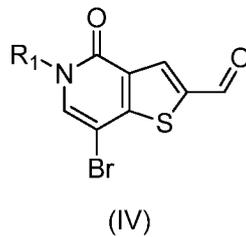
20 opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IIb) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa)

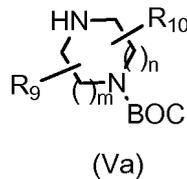


en la que m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son como se han definido anteriormente, con un agente de sulfonilación o agente de acilación adecuado, por ejemplo cloruro de metanosulfonilo o anhídrido acético.

5 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IIa) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

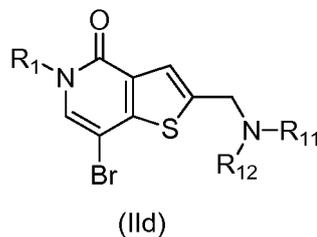


en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (Va)

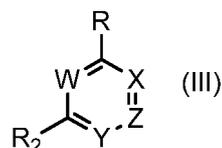


10 en la que m, n, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son como se han definido anteriormente, en condiciones adecuadas para una reacción de aminación reductora, seguido de retirada del grupo protector BOC.

En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ic) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIc)

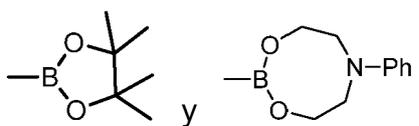


en la que R<sub>1</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)



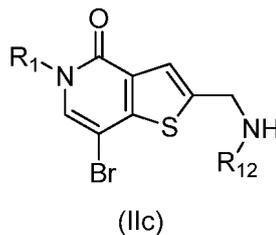
15

en la que R<sub>2</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, y R se selecciona entre B(OH)<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>K,



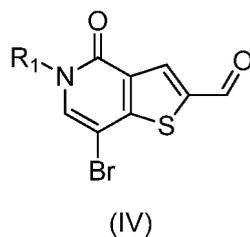
opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IId) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIc)

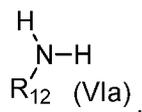


5 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>12</sub> son como se han definido anteriormente, con un agente de sulfonilación adecuado, por ejemplo cloruro de metanosulfonilo.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IIc) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

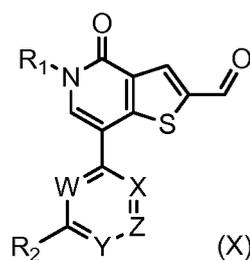


10 en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (VIa)

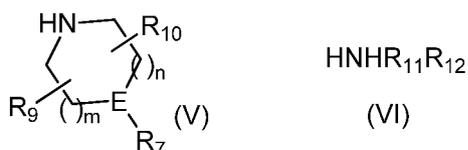


en la que R<sub>12</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> o alquileno C<sub>1-4</sub>NHR<sub>13</sub>, en condiciones adecuadas para una reacción de aminación reductora, seguido de retirada de cualquier grupo protector según se requiera.

15 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X)

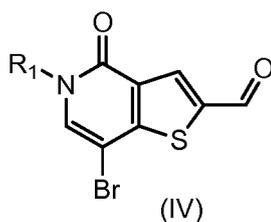


en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, con una amida de fórmula (V) o fórmula (VI)

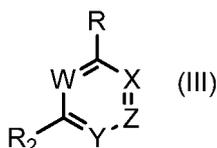


en la que  $m$ ,  $n$ ,  $R_7$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  y  $E$  son como se han definido anteriormente, y si  $R_{12}$  es alquileo  $C_{1-4}NHR_{13}$ , entonces  $R_{12}$  está protegido por un grupo protector adecuado, tal como BOC. Si se requiere un grupo protector, la reacción se sigue de una etapa de desprotección.

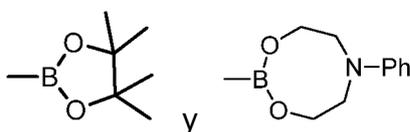
- 5 En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (X) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



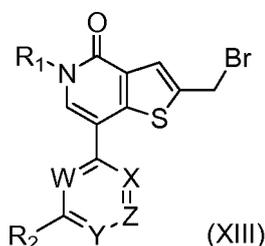
en la que  $R_1$  es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)



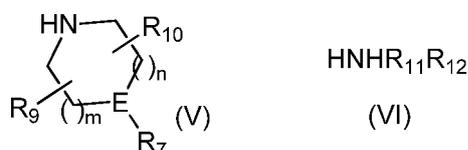
- 10 en la que  $R_2$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  y  $Z$  son como se han definido anteriormente, y  $R$  se selecciona entre  $B(OH)_2$ ,  $BF_3K$ ,



En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)



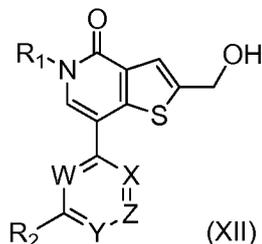
- 15 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  y  $Z$  son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (V) o fórmula (VI)



en la que  $m$ ,  $n$ ,  $R_7$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  y  $E$  son como se han definido anteriormente, y si  $R_{12}$  es alquileo  $C_{1-4}NHR_{13}$ , entonces  $R_{12}$  está protegido por un grupo protector adecuado, tal como BOC. Si se requiere un grupo protector, la

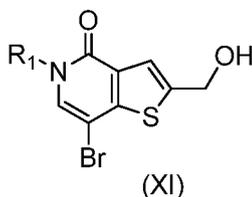
reacción se sigue de una etapa de desprotección.

En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XIII) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII)

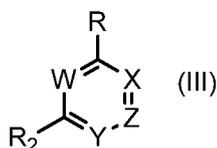


- 5 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, con un agente de bromación adecuado, tal como tribromofosfina.

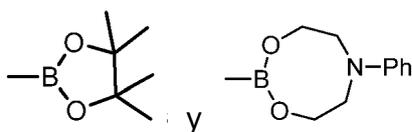
En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XII) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI)



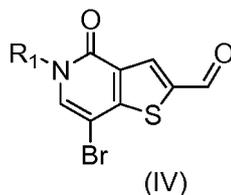
- 10 en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)



en la que R<sub>2</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, y R se selecciona entre B(OH)<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>K,

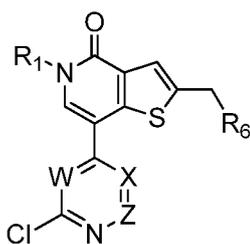


- 15 En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XI) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, con un agente de reducción adecuado, tal como borohidruro sódico.

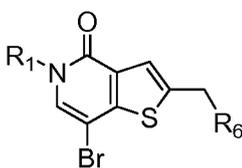
- 20 En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ie) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Id)



(Id)

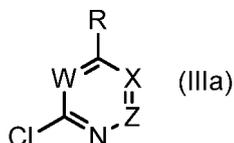
5 en la que  $R_1$ ,  $R_6$ ,  $W$ ,  $X$  y  $Z$  son como se han definido anteriormente, con un nucleófilo adecuado, opcionalmente en presencia de un sistema de catalizador/ligando adecuado, por ejemplo  $Pd_2(dba)_3/BINAP$  o  $Pd_2(dba)_3/Xantphos$  y opcionalmente en presencia de una base adecuada, por ejemplo, carbonato de cesio, opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Id) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



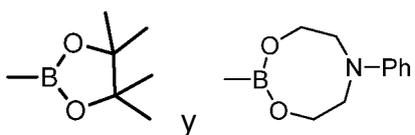
(II)

en la que  $R_1$  es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (IIIa)



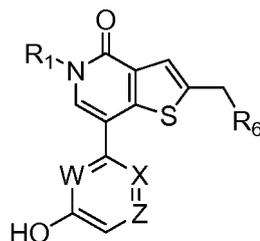
10

en la que  $W$ ,  $X$  y  $Z$  son como se han definido anteriormente, y  $R$  se selecciona entre  $B(OH)_2$ ,  $BF_3K$ ,



opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere.

15 En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ig) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (If)

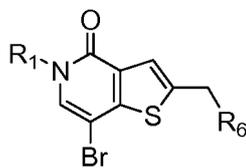


(If)

en la que  $R_1$ ,  $R_6$ ,  $W$ ,  $X$  y  $Z$  son como se han definido anteriormente, con un agente de alquilación adecuado, por ejemplo un bromuro de alquilo, en presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico, opcionalmente

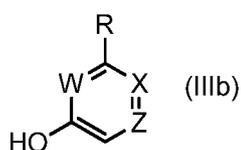
seguido de una etapa de desprotección si se requiere.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (If) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

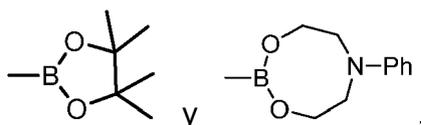


(II)

- 5 en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (IIIb)

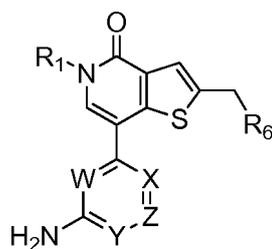


en la que W, X y Z son como se han definido anteriormente, y R se selecciona entre B(OH)<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>K,



opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere.

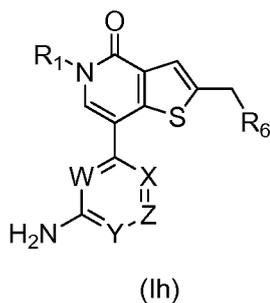
- 10 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ih)



(Ih)

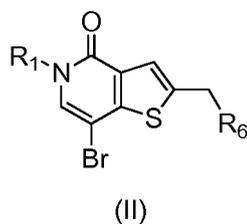
- 15 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>6</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, con un agente de acilación adecuado, tal como un cloruro de acilo o un anhídrido de acilo en presencia de una base adecuada, por ejemplo piridina, opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere.

En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ih)

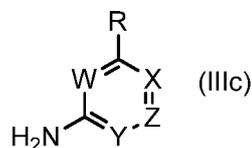


5 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>6</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, usando condiciones adecuadas para una aminación reductora, por ejemplo haciendo reaccionar con un aldehído en presencia de un agente de reducción adecuado, tal como triacetoxiborohidruro sódico o una combinación de borohidruro sódico e isopropóxido de titanio (IV), opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ih) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

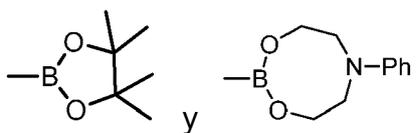


en la que R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (IIIc)



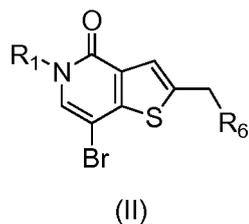
10

en la que W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, y R se selecciona entre B(OH)<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>K,

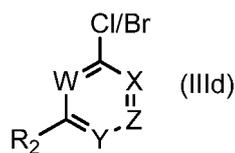


opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere.

15 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

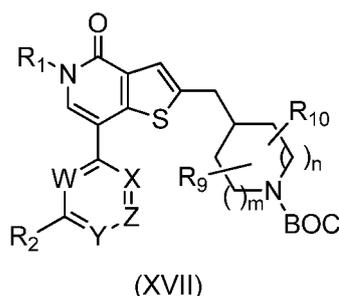


en la que R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> son como se han definido anteriormente, con *bis*(pinacolato)boro en presencia de un catalizador de paladio adecuado y una base, para dar el éster de boronato de pinacol, que después se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IIIc)



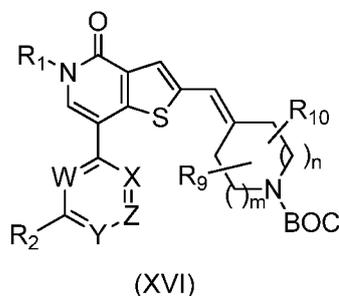
en la que W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere.

5 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII)



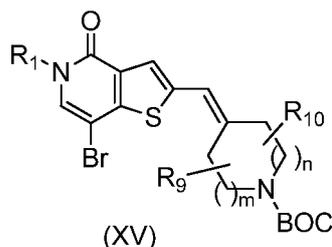
10 en la que m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, en condiciones adecuadas para la retirada de un grupo protector BOC, por ejemplo tratamiento con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, seguido de tratamiento con un agente de sulfonilación adecuado, tal como cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, por ejemplo piridina, opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere.

En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XVII) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI)

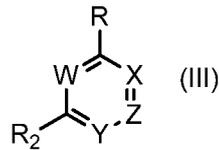


15 en la que m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, en condiciones adecuadas para una hidrogenación, por ejemplo tratamiento con formiato de amonio en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio al 10 % sobre carbono.

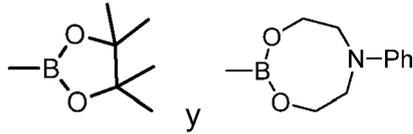
En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XVI) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV)



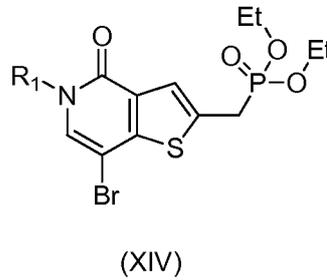
20 en la que m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)



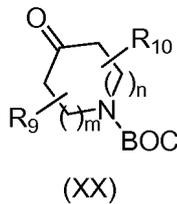
en la que R<sub>2</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, y R se selecciona entre B(OH)<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>K,



- 5 En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XV) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIV)

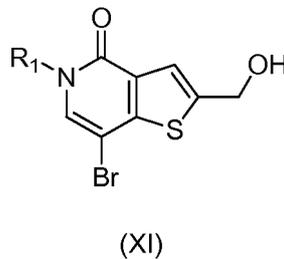


en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (XX)



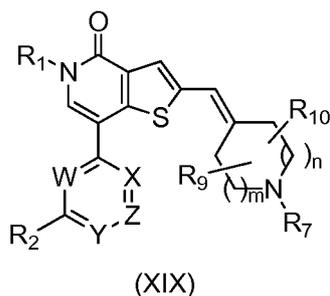
- 10 en la que, m, n, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son como se han definido anteriormente, en presencia de una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio.

En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XIV) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI)



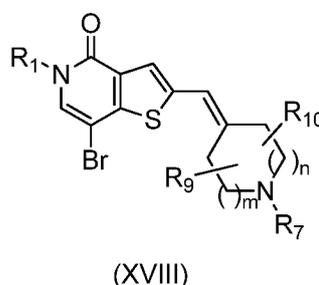
- 15 en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, con un agente de bromación adecuado, tal como tribromofosfina para dar el bromuro de alquilo correspondiente, que después se sigue de tratamiento con trietilfosfito.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIX)

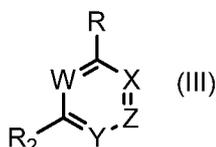


en la que m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, en condiciones adecuadas para una hidrogenación, por ejemplo tratamiento con formiato de amonio en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio al 10 % sobre carbono, opcionalmente seguido de una etapa de desprotección si se requiere.

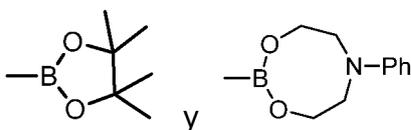
- 5 En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XIX) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII)



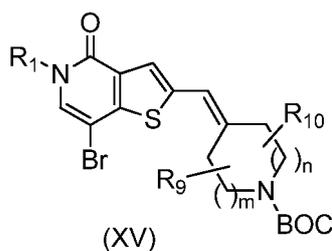
en la que m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)



- 10 en la que R<sub>2</sub>, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, y R se selecciona entre B(OH)<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>K,

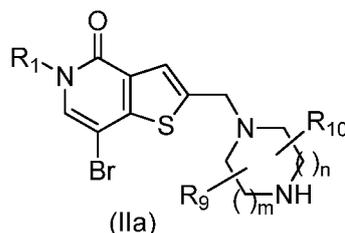


En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XVIII) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV)

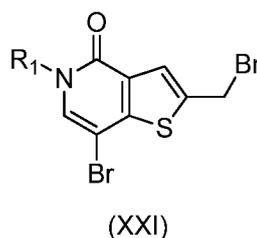


- 15 en la que m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son como se han definido anteriormente, en condiciones adecuadas para la retirada de un grupo protector BOC, por ejemplo tratamiento con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, seguido de tratamiento con un agente de sulfonilación adecuado, tal como cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, por ejemplo piridina.

En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IIa)

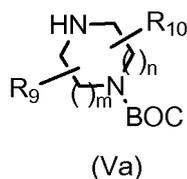


en la que m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son como se han definido anteriormente, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXI)



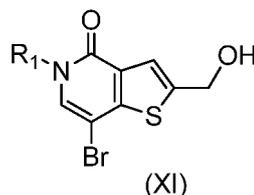
5

en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (Va)



en la que m, n, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son como se han definido anteriormente, en condiciones adecuadas para una reacción de alquilación, seguido de retirada del grupo protector BOC.

10 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XXI) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI)



en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, con un agente de bromación adecuado, tal como tribromofosfina.

15 Los compuestos de fórmulas (IX), (V), (VI), (XX) y (III) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse fácilmente por procedimientos conocidos, por ejemplo como se indica por Suzuki en Chem.Rev., 1995, vol. 95, p2457-2483.

Se apreciará por los expertos en la materia que puede ser ventajoso proteger uno o más grupos funcionales de los compuestos descritos anteriormente. Los ejemplos de grupos protectores y los medios para su retirada pueden encontrarse en T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (4ª edición, J. Wiley and Sons, 2006). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen acilo (por ejemplo, acetilo, carbamato (por ejemplo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que pueden retirarse mediante hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido, tal como ácido clorhídrico en 1,4-dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano) o reductivamente (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o benciloxicarbonilo o retirada reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando cinc en ácido acético) según sea adecuado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo (-COCF<sub>3</sub>) que puede retirarse mediante hidrólisis catalizada

20

25

por base.

5 Se apreciará que cualquiera de las rutas descritas anteriormente, puede variarse el orden preciso de las etapas sintéticas mediante las cuales se introducen los diversos grupos y restos en la molécula. Estará dentro de la habilidad del profesional en la técnica asegurar que los grupos o restos introducidos en una etapa del procedimiento no se verán afectados por transformaciones o reacciones posteriores, y seleccionar el orden de las etapas sintéticas en consecuencia.

Determinados compuestos intermedios descritos anteriormente forman un aspecto adicional más de la invención.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos son inhibidores de bromodominio, y por tanto se cree que tienen utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.

15 La presente invención, por lo tanto, proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección para la cual se aconseja un inhibidor de bromodominio. En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones autoinmunes y/o inflamatorias agudas o crónicas. En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas. En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de infecciones víricas. En una realización adicional se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer. También se desvela el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que se aconseja un inhibidor de bromodominio.

20 También se desvela un procedimiento para tratar enfermedades o afecciones para las que se aconseja un inhibidor de bromodominio en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 De manera adecuada, el sujeto que lo necesite es un mamífero, en particular, un ser humano.

30 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que estimulará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o sujeto (por ejemplo, un ser humano) que está siendo examinado, por ejemplo, por un investigador o especialista clínico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, la curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión incluye también en su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

35 Se cree que los inhibidores de bromodominio son útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades o afecciones relacionadas con la inflamación sistémica o tisular, las respuestas inflamatorias a la infección o hipoxia, la activación y proliferación celular, el metabolismo de lípidos, la fibrosis y en la prevención y el tratamiento de infecciones víricas.

40 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones autoinmunes y/o inflamatorias agudas o crónicas, tales como artritis reumatoide, artrosis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enteropatía inflamatoria (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, neumonitis, miocarditis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis (incluyendo dermatitis atópica), alopecia, vitiligo, enfermedades de la piel ampollosa, nefritis, vasculitis, hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, síndrome de Sjögren, sialoadenitis, oclusión de la vena retiniana central, oclusión de la vena retiniana ramificada, síndrome de Irvine-Gass (después de la catarata y después de la cirugía), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidopatía de birdshot, membrana epirretiniana, edema macular quístico, telangiectasia parafoveal, maculopatías traccionales, síndromes de tracción vitreomacular, desprendimiento de retina, neurorretinitis, edema macular idiopático, retinitis, ojo seco (queratoconjuntivitis seca), queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, uveítis (tales como uveítis anterior, panuveítis, uveítis posterior, edema macular asociado a uveítis), escleritis, retinopatía diabética, edema macular diabético, distrofia macular relacionado con la edad, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes de tipo I, arteritis de células gigantes, nefritis, incluida la nefritis lúpica, vasculitis con afectación de órganos tal como glomerulonefritis, vasculitis, incluyendo arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, piodermia gangrenosa, vasculitis con afectación de órganos y rechazo agudo de órganos trasplantados.

55 En una realización, la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno del metabolismo de lípidos a través de la regulación de APO-A1, tal como hipercolesterolemia, aterosclerosis y enfermedad de

Alzheimer.

En otra realización, la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno respiratorio tal como asma o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias.

5 En otra realización, la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno inflamatorio sistémico tal como artritis reumatoide, artrosis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple o enteropatía inflamatoria (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

En otra realización, la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es esclerosis múltiple.

En una realización adicional, la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es diabetes tipo I.

10 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como sepsis, sepsis aguda, síndrome séptico, choque séptico, endotoxemia, síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome del choque tóxico, daño pulmonar agudo, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, 15 síndromes posquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria y SRIS asociado a infecciones víricas tales como gripe, herpes zóster, herpes vulgar y coronavirus. En una realización, la enfermedad o afección que implica una respuesta inflamatoria a una infección por bacterias, un virus, hongos, un parásito o sus toxinas es sepsis aguda.

20 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con lesión por isquemia-reperusión tales como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (ictus), síndromes coronarios agudos, lesión de reperusión renal, trasplante de órganos, cirugía de revascularización coronaria, procedimientos de revascularización cardiopulmonar, embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o embolia periférica de la extremidad.

25 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas tales como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, constricción postoperatoria, formación de cicatrices queloides, esclerodermia (incluyendo morfea) y fibrosis cardíaca.

30 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones víricas tales como infecciones y reactivaciones del herpes vulgar, calenturas, infecciones y reactivaciones del herpes zóster, varicela, zóster, virus del papiloma humano (VPH), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasia del cuello del útero, infecciones por adenovirus, incluyendo enfermedad respiratoria aguda, infecciones por poxvirus tales como viruela vacuna y viruela y virus de la peste porcina africana. En una realización, la infección vírica es una infección por VPH de la piel o epitelio del cuello del útero. En otra realización, la infección vírica es una infección por VIH latente.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, incluyendo hematológico (tal como leucemia, linfoma y mieloma múltiple), epitelial que incluye carcinomas de pulmón, de mama y de colon, carcinomas de la línea media, mesenquimal, hepático, renal y tumores neurológicos.

35 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de uno o más cánceres seleccionados de cáncer cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, cáncer colorrectal, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, rhabdiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer de ovario, cáncer 40 de páncreas, cáncer de próstata, cáncer sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes del hueso, cáncer de tiroides, leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmocitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, leucemia de linaje 45 mixto, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma hodgkiniano, linfoma no hodgkiniano, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer vulvar, cáncer del cuello del útero, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de las glándulas salivares, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer yugal, cáncer de la boca, GIST (siglas del inglés, *gastrointestinal stromal tumor*, tumor del estroma gastrointestinal), carcinoma NUT de la línea media y 50 cáncer de testículo.

En una realización, el cáncer es una leucemia, por ejemplo, una leucemia seleccionada de leucemia monocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia de linaje mixto (LLM). En otra realización, el cáncer es un carcinoma NUT de la línea media. En otra realización, el cáncer es un mieloma múltiple. En otra realización, el cáncer es un cáncer de pulmón, tal como cáncer de pulmón microcítico (SCLC, del inglés, *small cell lung cancer*). En otra realización, el cáncer es un neuroblastoma. En otra realización, el 55 cáncer es un linfoma de Burkitt. En otra realización, el cáncer es un cáncer del cuello del útero. En otra realización, el cáncer es un cáncer esofágico. En otra realización, el cáncer es un cáncer de ovario. En otra realización, el cáncer

es un cáncer de mama. En otra realización, el cáncer es un cáncer colorrectal.

5 En una realización, la enfermedad o afección para la que se aconseja un inhibidor de bromodominio se selecciona de enfermedades asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como sepsis, quemaduras, pancreatitis, traumatismo grave, hemorragia e isquemia. En esta realización, el inhibidor de bromodominio se administraría en el momento de diagnóstico para reducir la incidencia de: SRIS, la aparición de un choque, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye la aparición de una lesión pulmonar aguda, SDRA, lesión renal aguda, hepática, cardíaca o gastrointestinal y mortalidad. En otra realización, el inhibidor de bromodominio se administraría antes de la cirugía u otros procedimientos asociados con un alto riesgo de sepsis, hemorragia, daño extenso de los tejidos, SRIS o SDMO (síndrome de disfunción multiorgánica). En una realización particular, la enfermedad o afección para la que se aconseja un inhibidor de bromodominio es sepsis, síndrome séptico, choque séptico y endotoxemia. En otra realización, se aconseja el inhibidor de bromodominio para el tratamiento de pancreatitis aguda o crónica. En otra realización, se aconseja el inhibidor de bromodominio para el tratamiento de quemaduras.

Tal como se usa en el presente documento, la referencia al "tratamiento" de una enfermedad o afección particular incluye la prevención o profilaxis de tal enfermedad o afección.

15 La expresión "enfermedades o afecciones para las que se aconseja un inhibidor de bromodominio", pretende incluir cada una o todas las enfermedades o afecciones anteriores.

La invención proporciona adicionalmente un procedimiento para inhibir un bromodominio que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Aunque es posible que, para su uso en terapia, se pueda administrar un compuesto de fórmula (I) así como sus sales farmacéuticamente aceptables como el producto químico en bruto, es común presentar el principio activo como una composición farmacéutica.

25 La presente invención, por lo tanto, proporciona en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables son como se describen anteriormente. El(los) vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para su destinatario. De acuerdo con otro aspecto de la invención también se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Se puede usar la composición farmacéutica en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento.

30 Dado que se pretende que los compuestos de fórmula (I) se usen en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporcione preferentemente en una forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos el 85 % de pureza, especialmente al menos el 98 % de pureza (% en peso).

35 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Las formulaciones de dosificación unitaria preferentes son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis, o una porción apropiada de las mismas, de un principio activo. Tales dosis unitarias pueden administrarse de este modo más de una vez al día. Las composiciones de dosificación unitaria preferentes son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis (para la administración de más de una vez al día), tal como se indica anteriormente en el presente documento, o una porción apropiada de las mismas, de un principio activo.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, por inhalación, intranasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), ocular (incluyendo tópica, intraocular, subconjuntival, espiesclerótica, sub-Tenon), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo poniendo en asociación el principio activo con el(los) vehículo(s) o excipiente(s).

En una realización, la composición farmacéutica se adapta para la administración parenteral, en particular, la administración intravenosa.

En una realización, la composición farmacéutica se adapta para la administración oral.

50 En una realización, la composición farmacéutica se adapta para la administración tópica.

55 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección acuosas y no acuosas estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la composición sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en estado de

congelación en seco (liofilizado) requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

5 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o como emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

10 Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo del fármaco puede combinarse con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable inerte como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos adecuados para su incorporación en comprimidos o cápsulas se pueden preparar reduciendo el compuesto a un tamaño fino adecuado (por ejemplo mediante micronización) y mezclándolos con un vehículo farmacéutico preparado de forma similar tal como un hidrato de carbono comestible, por ejemplo, almidón o manitol. Los agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes también pueden estar presentes.

15 Las cápsulas pueden fabricarse preparando una mezcla de polvo, tal como se describe anteriormente, y rellenando vainas de gelatina formadas. Pueden añadirse emolientes y lubricantes como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvo antes de la operación de rellenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

20 Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes adecuados, emolientes, lubricantes, agentes edulcorantes, aromatizantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvos, granulando o por doble compresión, añadiendo un lubricante y disgregante y comprimiendo en comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto, triturado de manera adecuada, con un diluyente o base tal como se describe anteriormente, y de manera opcional, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de la resorción como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse mediante humectación con un aglutinante como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándolos a través de una membrana. Como alternativa al granulado, la mezcla de polvo puede hacerse pasar por la máquina de comprimidos y el resultado es de pastillas formadas imperfectamente rotas en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se adhieran a los troqueles de formación de comprimidos por medio de adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime a continuación en comprimidos. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulado o doble compresión. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico, y un recubrimiento de pulimento de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir las diferentes dosis unitarias.

45 Los líquidos orales, tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno y sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

50 Las composiciones para la administración oral se pueden diseñar para proporcionar un perfil de liberación modificado para sostener o controlar de otro modo la liberación del agente terapéuticamente activo.

En los casos en donde sea adecuado, las composiciones de dosificación unitaria para administración oral pueden microencapsularse. La composición puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, recubriendo o embebiendo el material en partículas en polímeros, cera o similares.

55 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse en la forma de sistemas de suministro por liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

5 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, emulsiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espumas, pulverizadores, aerosoles o aceites. Tales composiciones farmacéuticas pueden incluir aditivos convencionales que incluyen, pero no se limitan a, conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco, codisolventes, emolientes, propulsores, agentes modificadores de la viscosidad (agentes gelificantes), tensioactivos y vehículos. En una realización se proporciona una composición farmacéutica adaptada para la administración tópica que comprende entre 0,01 - 10 %, o entre 0,01 - 1 % del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por peso de la composición.

10 Para los tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las composiciones se aplican preferentemente como una pomada tópica, crema, gel, pulverizador o espuma. Cuando se formulan en una pomada, el principio activo puede emplearse ya sea con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el principio activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para las administraciones tópicas en el ojo incluyen gotas oculares en las que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso. Las composiciones a administrar en el ojo tendrán pH y osmolalidad oftalmológicamente compatibles. En la composición de la invención se puede incluir uno o más agentes de ajuste de pH oftalmológicamente aceptables y/o agentes tamponadores, incluyendo ácidos tales como ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio y lactato de sodio; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Tales ácidos, bases y tampones se pueden incluir en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo oftalmológicamente aceptable. Se pueden incluir una o más sales oftalmológicamente aceptables en la composición en una cantidad suficiente para poner la osmolalidad de la composición en un intervalo oftalmológicamente aceptable. Tales sales incluyen aquellas que tienen cationes sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito.

20 El dispositivo de suministro ocular se puede diseñar para la liberación controlada de uno o más agentes terapéuticos con múltiples tasas de liberación definidas y una cinética y permeabilidad sostenida de la dosis. La liberación controlada puede obtenerse a través del diseño de matrices poliméricas que incorporan diferentes opciones y propiedades de polímeros biodegradables/bioerosionables (por ejemplo poli (etilenvinil) acetato (EVA), PVA superhidrolizado), hidroxialquil celulosa (HPC), metilcelulosa (MC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), policaprolactona, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, polianhídrido, de pesos moleculares del polímero, cristalinidad del polímero, proporciones de copolímero, condiciones de procesamiento, acabado de superficie, geometría, adición de excipiente y recubrimientos poliméricos que mejorarán la difusión del fármaco, la erosión, la disolución y la ósmosis.

30 Las composiciones farmacéuticas para el suministro ocular también incluyen una composición acuosa gelificable *in situ*. Tal composición comprende un agente gelificable en una concentración eficaz para promover la gelificación al contacto con el ojo o con el fluido lacrimal. Los agentes gelificantes adecuados incluyen pero no se limitan a polímeros termoendurecibles. La expresión "gelificable *in situ*" tal como se usa en el presente documento incluye no solo líquidos de baja viscosidad que forman geles al contacto con el ojo o con el fluido lacrimal, sino también incluye más líquidos viscosos tales como geles semilíquidos y tixotrópicos que muestran una viscosidad aumentada de manera sustancial o una rigidez del gel tras la administración en el ojo. Véase, por ejemplo, Ludwig (2005) Adv. Drug Deliv. Rev. 3;57:1595-639, para ejemplos de polímeros para su uso en el suministro de fármacos oculares.

Las formas de dosificación para la administración nasal o por inhalación pueden formularse de manera conveniente como aerosoles, soluciones, suspensiones, geles o polvos secos.

45 Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para la administración por inhalación, es preferible que el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, esté en forma de un tamaño de partícula reducido, por ejemplo, obtenido mediante micronización. El tamaño de partícula preferible del compuesto reducido de tamaño (por ejemplo, por micronización) o de la sal se define mediante un valor D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido usando difracción láser).

50 Las formulaciones de aerosol, por ejemplo, para la administración por inhalación, pueden comprender una solución o una suspensión fina de sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones de aerosol se pueden presentar en cantidades únicas o multidosis de forma esterilizada en un recipiente sellado, que puede adoptar la forma de un cartucho o recambio para uso con un dispositivo de atomización o un inhalador. Como alternativa, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dosificador unitario tal como un inhalador nasal de dosis única o un dosificador de aerosol provisto de una válvula dosificadora (inhalación de una dosis medida) que está destinada a la eliminación una vez que se ha agotado el contenido del recipiente.

55 Cuando la forma de dosificación comprende un dosificador de aerosol, preferentemente contiene un propulsor adecuado bajo presión tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como hidrofluorocarburo (HFC). Los propulsores de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-

tetrafluoroetano. Las formas de dosificación en aerosol también adoptan la forma de un atomizador por bomba. El aerosol presurizado puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede requerir la incorporación de excipientes adicionales, por ejemplo, codisolventes y/o tensioactivos, para mejorar las características de la dispersión y la homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones de la solución también pueden requerir la adición de codisolventes tales como etanol.

Para composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para administración por inhalación, la composición farmacéutica puede ser una composición de polvos secos que se puede inhalar. Tal composición puede comprender una base de polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferentemente en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo, en forma micronizada) y de manera opcional, un modificador de rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido y/o sal metálica de ácido esteárico tal como estearato de magnesio o de calcio. Preferentemente, la composición de polvo seco que se puede inhalar comprende una mezcla de polvo seco de lactosa, por ejemplo, monohidrato de lactosa y el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo. Tales composiciones se pueden administrar al paciente usando un dispositivo adecuado tal como el dispositivo DISKUS®, comercializado por GlaxoSmithKline que se describe por ejemplo en el documento GB 2242134 A.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden formularse como una formulación líquida para el suministro a partir de un dosificador de fluidos, por ejemplo, un dosificador de fluidos que tiene una boquilla dosificadora o un orificio dosificador a través del cual se dosifica una dosis medida de la formulación de fluido tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bomba del dosificador de fluido. Tales dosificadores de fluido se proporcionan de forma general con un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación fluida, pudiéndose dosificar las dosis mediante actuaciones secuenciales de la bomba. La boquilla o el orificio del dosificador se puede configurar para la inserción en las fosas nasales del usuario para la dosificación por pulverizado de la formulación del fluido en la cavidad nasal. Un dosificador de fluido del tipo mencionado anteriormente se describe e ilustra en el documento WO-A-2005/044354.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del sujeto, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y en última instancia estará a discreción del asistente de médico o veterinario. En la composición farmacéutica, cada unidad de dosificación para la administración oral o parenteral contiene preferentemente de 0,01 a 3000 mg, más preferentemente de 0,5 a 1000 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre. Cada unidad de dosificación para la administración nasal o por inhalación preferentemente contiene de 0,001 a 50 mg, más preferentemente de 0,01 a 5 mg, de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 3000 mg por día, 0,5 a 1000 mg por día o 100 mg a 2500 mg por día, o una dosis nasal o por inhalación de 0,001 a 50 mg por día o 0,01 a 5 mg por día, del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre. Esta cantidad se puede dar en una dosis única por día o más habitualmente, en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) subdosis cada día de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Se puede determinar una cantidad eficaz de una sal del mismo como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) *per se*.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden emplear por separado o en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden, por lo tanto, la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro agente terapéuticamente activo. Preferentemente, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéuticamente activo. El(los) compuesto(s) de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y el(los) otro(s) agente(s) terapéuticamente activo(s) se pueden administrar juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, se puede hacer de manera simultánea o secuencial en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los otros agentes terapéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno u más agentes terapéuticamente activos adicionales.

Por lo tanto, en un aspecto, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la invención pueden usarse en combinación con o incluir uno u otros agentes terapéuticos más, por ejemplo, seleccionados de antibióticos, antiviricos, glucocorticosteroides, antagonistas muscarínicos, agonistas beta-2 y análogos de la vitamina D3. En una realización adicional, se puede usar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente

- terapéutico adicional que es adecuado para el tratamiento de cáncer. Ejemplos de tales agentes terapéuticos adicionales se describen en *Cancer Principles and Practice of Oncology* por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª Edición (2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la materia sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes terapéuticos adicionales a usar en combinación con el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero no se limitan a, agentes antimicrotúbulos (tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca); complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes (tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos); agentes antibióticos (tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas); inhibidores de la topoisomerasa II (tales como epipodofilotoxinas); antimetabolitos (tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolato); inhibidores de la topoisomerasa I (tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales); inhibidores de la ruta de transducción de señal (tales como inhibidores del receptor de tirosina); inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; moduladores epigenéticos o transcripcionales (tales como inhibidores de histona desacetilasa) e inhibidores de la señalización del ciclo celular.
- 5 Se apreciará que cuando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administre en combinación con otros agentes terapéuticos administrados normalmente por vía inhalada, intravenosa, oral o intranasal, tal que la composición farmacéutica resultante se pueda administrar por las mismas vías. Como alternativa, los componentes individuales de la composición se pueden administrar por diferentes vías.

Una realización de la invención abarca combinaciones que comprenden uno o dos agentes terapéuticos adicionales.

- 20 Será evidente para un experto en la materia que, en los casos en donde sea adecuado, el(los) otro(s) ingrediente(s) farmacéutico(s) puede usarse en forma de sales, por ejemplo, como sales de metal alcalino o de amina o como sales de adición de ácido, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, tales como solubilidad, del ingrediente terapéutico. También será evidente que, en los casos en donde sea adecuado, los ingredientes terapéuticos puedan usarse en forma ópticamente pura.

Las combinaciones citadas anteriormente se pueden presentar de manera conveniente para su uso en la forma de una composición farmacéutica y, por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como la que se define anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar mediante los procedimientos descritos a continuación o mediante procedimientos similares. Por lo tanto, los siguientes intermedios y ejemplos sirven para ilustrar la preparación de los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y no se consideran limitantes del alcance de la invención en ningún caso.

### 35 Detalles experimentales generales

Todas las temperaturas a las que se hace referencia están en °C.

Los nombres de los siguientes compuestos se han obtenido usando el programa de nombrado de compuestos "ACD Name Pro 6.02" o ChemDraw Ultra 12.0.

#### Abreviaturas

1,2-DCE	1,2-dicloroetano
AcOH	ácido acético
BINAP	2,2'- <i>bis</i> (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
(Boc) <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
nBuLi	<i>n</i> -butilitio
CDCl <sub>3</sub>	deuterocloroformo
CHCl <sub>3</sub>	cloroformo
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
DMSO-d <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido deuterado
1,2-DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	diisopropilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
1,2-DME	1,2-dimetoxietano

DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforil azida
e.e.	exceso enantiomérico
Et <sub>3</sub> N	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico/cloruro de hidrógeno
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
<i>i</i> -PrOAc	acetato de isopropilo
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> O	éter diisopropílico
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato potásico
CLEM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LiOH	hidróxido de litio
M	molar (concentración)
M	masa (espectrometría de masas)
MDAP	cromatografía autopreparativa dirigida a masas/autoprep. dirigida a masas
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
min	minuto(s)
MP-NCO	resina eliminadora de isocianato enlazada a polímero
M/Z	proporción masa/carga (espectrometría de masas)
N	normal (concentración)
NaCNBH <sub>3</sub>	cianoborohidruro sódico
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO <sub>3</sub>	hidrogenocarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NH <sub>2</sub> -SPE	extracción en fase sólida de aminopropilo
NH <sub>3</sub>	amoníaco
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidinona
RMN	resonancia magnética nuclear
PEPPSI/PEPPSI-IPr	preparación, estabilización e iniciación de precatalizador potenciadas por piridina
Pd/C	paladio sobre carbono
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	dicloro[1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	dicloruro de <i>bis</i> (trifenilfosfina)paladio(II)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<i>tris</i> (dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio (0)
Tr	tiempo de retención
ta	temperatura ambiente
SCX	intercambio catiónico fuerte
TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
Temp.	temperatura
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
Xantphos	4,5- <i>bis</i> (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

**Metodología de CLEM**

**Procedimiento de ácido fórmico**

Condiciones de CL

El análisis de UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm, d.i. diámetro de envase 1,7 µm) a 40 °C.

5 Los disolventes empleados fueron:

- A = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua
- B = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
1,5	1	0	100
1,9	1	0	100
2,0	1	97	3

La detección UV fue una señal sumada desde una longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones de EM

- EM : Waters ZQ
- Modo de ionización : Electronebulización con exploración alterna positiva y negativa
- Intervalo de exploración : de 100 a 1000 UMA
- Tiempo de exploración : 0,27 seg.
- Tiempo de espera mínimo entre exploraciones : 0,10 seg.

10 **Procedimiento de alto pH**

Condiciones de CL

El análisis de UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm, d.i. diámetro de envase 1,7 µm) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

- 15 A = hidrogenocarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con una solución de amoniaco
- B = acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	99	1
1,5	1	3	97
1,9	1	3	97
2,0	1	0	100

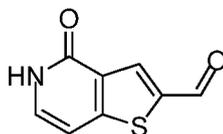
La detección UV fue una señal sumada desde una longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones de EM

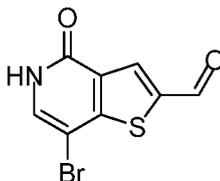
- EM : Waters ZQ
- Modo de ionización : Electronebulización con exploración alterna positiva y negativa
- Intervalo de exploración : de 100 a 1000 UMA
- Tiempo de exploración : 0,27 seg.
- Tiempo de espera mínimo entre exploraciones : 0,10 seg.

**RMN**

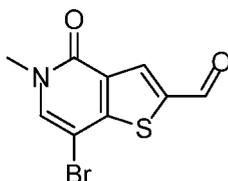
Los espectros se ejecutaron en una máquina de RMN a 400 MHz tanto a 302 K o para espectros de VT a 392-393 K.

**Intermedio 1: 4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído**

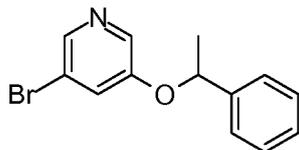
- 5 Una suspensión de 2-bromotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (16,7 g, 72,7 mmol) en THF seco (250 ml) se enfrió a -78 °C, con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota *n*-butillitio, 1,6 M en hexanos, (100 ml, 160 mmol) durante 30 minutos (temp. interna < -60 °C). Después de la adición completa, la mezcla se agitó a < -60 °C (interna) durante 2 horas. Una solución de *N,N*-dimetilformamida seca (10,49 g, 11,11 ml, 143 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió gota a gota a < -60 °C. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cuidadosamente agua (250 ml). El tetrahidrofurano se evaporó. El residuo se diluyó con agua (100 ml). La solución se acidificó (pH~4) con ácido clorhídrico 2 M. El sólido precipitado se retiró por filtración y se secó para dar el producto, 4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (10,9 g, 60,8 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,50 min, MH<sup>+</sup> = 180.

**Intermedio 2: 7-bromo-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído**

- 20 Se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (12,9 g, 72,3 mmol) a una suspensión agitada de 4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 1, 10,8 g, 60,3 mmol) en THF (200 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró. El sólido se lavó con una pequeña cantidad de tetrahidrofurano, después éter dietílico. Esto se secó para dar el producto, 7-bromo-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (10,3 g, 39,9 mmol, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,69 min, (M-H<sup>+</sup>) = 256/258.

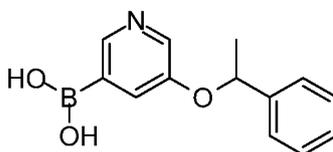
**Intermedio 3: 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído**

- 25 Se añadió en porciones carbonato de cesio (37,9 g, 116 mmol) a una suspensión agitada de 7-bromo-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 10,0 g, 38,7 mmol) en THF seco (250 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, después se trató con yodometano (11,0 g, 4,85 ml, 77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó. Se añadió agua (250 ml) al residuo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La suspensión se filtró, el sólido se lavó con agua y se secó para dar el producto, 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (9,92 g, 36,5 mmol, rendimiento del 94 %), en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,80 min, MH<sup>+</sup> = 272/274.

**Intermedio 4: 3-bromo-5-(1-feniletoksi)piridina**

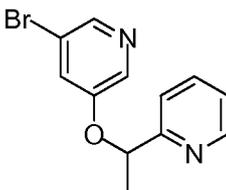
Se añadió carbonato potásico (1,59 g, 11,5 mmol) a una solución agitada de 5-bromopiridin-3-ol (1,0 g, 5,75 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 minutos, después, se añadió bromuro de (1-bromoetil)encilo (1,12 g, 824 µl, 6,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para dar 3-bromo-5-(1-feniletoksi)piridina (890 mg, 3,20 mmol, rendimiento del 55,7 %) en forma de un aceite de color amarillo.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 1,18 min, MH<sup>+</sup> = 278/280.

**Intermedio 5: Ácido (5-(1-feniletoksi)piridin-3-il)borónico**

Una mezcla de 3-bromo-5-(1-feniletoksi)piridina (para una preparación véase el Intermedio 4, 100 mg, 0,38 mmol), acetato potásico (149 mg, 1,51 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (481 mg, 1,89 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (28 mg, 10 % mol) en 1,4-dioxano (4 ml) se calentó en un microondas a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (15 ml). La suspensión se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ácido (5-(1-feniletoksi)piridin-3-il)borónico (91 mg, 0,374 mmol, rendimiento del 100 %) Rendimiento cuantitativo asumido.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,63 min, MH<sup>+</sup> = 244.

**Intermedio 6: (±)-3-bromo-5-(1-(piridin-2-il)etoksi)piridina**

Una mezcla de (±)-1-(piridin-2-il)etanol (100,5 mg, 0,816 mmol), 5-bromopiridin-3-ol (283,2 mg, 1,628 mmol) y 2-(tributilfosforanilideno)acetonitrilo (595,0 mg, 2,465 mmol) en tolueno (3 ml) se calentaron con agitación en un vial cerrado herméticamente en un reactor de microondas a 120 °C durante 60 min. La mezcla se concentró en una corriente de nitrógeno y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en ciclohexano. Las fracciones requeridas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el producto deseado pero contaminado con un poco del 5-bromopiridin-3-ol de partida. El residuo se purificó de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0-8 % (amoníaco 2 M en solución de metanol) en diclorometano. Las fracciones requeridas se combinaron y el disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno para dar el producto deseado (±)-3-bromo-5-(1-(piridin-2-il)etoksi)piridina (118,9 mg, 0,426 mmol, rendimiento del 52,2 %) en forma de un aceite de color pardo.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,83 min, MH<sup>+</sup> = 279/281.

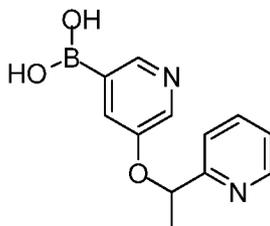
**Preparación alternativa del Intermedio 6: (±)-3-bromo-5-(1-(piridin-2-il)etoksi)piridina**

A una solución agitada de 5-bromopiridin-3-ol (293 mg, 1,686 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se añadió carbonato potásico (777 mg, 5,62 mmol), seguido de bromhidrato de (±)-2-(1-bromoetil)piridina (500 mg, 1,873 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La reacción se inactivó con agua (30 ml). El producto se extrajo de la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de

magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en acetato de etilo al 0-50 % en ciclohexano para dar ( $\pm$ )-3-bromo-5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridina en forma de un aceite transparente, casi incoloro, (415 mg, 1,487 mmol, rendimiento del 79 %).

5 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,83 min, MH<sup>+</sup> = 279/281

**Intermedio 7: Ácido ( $\pm$ )-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)borónico**

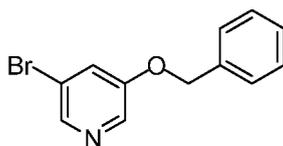


10 En un vial para microondas se añadió ( $\pm$ )-3-bromo-5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 6, 514,9 mg, 1,845 mmol), acetato potásico (736 mg, 7,50 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (2373 mg, 9,34 mmol), aducto de dicloro[1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (138,2 mg, 0,189 mmol) y 1,4-dioxano (15 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó con agitación a 110 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (80 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró a través de un cartucho de Celite de 10 g. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto requerido, ácido ( $\pm$ )-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)borónico en forma de un sólido de color parduzco, (rendimiento teórico = 450 mg  
15 asumido). El material se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,40 min, MH<sup>+</sup> = 245.

**Intermedio 7: Preparación alternativa de ácido ( $\pm$ )-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)borónico**

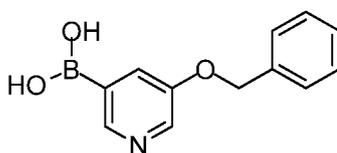
20 En un vial para microondas se añadió ( $\pm$ )-3-bromo-5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridina (para una preparación, véase el Intermedio 6, 272,7 mg, 0,977 mmol), acetato potásico (383,9 mg, 3,91 mmol), *bis*(pinacolato)boro (1,2435 g, 4,90 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml), seguido de PdCl<sub>2</sub>(dppf) (74,3 mg, 0,102 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío para dar un residuo de color pardo que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,41 min, MH<sup>+</sup> = 245.

25 **Intermedio 8: 3-(Benciloxi)-5-bromopiridina**



30 Se añadió carbonato de cesio (6,52 g, 20,0 mmol) a una solución agitada de 5-bromopiridin-3-ol (1,74 g, 10 mmol) en DMF (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 minutos, después se añadió bromuro de bencilo (2,05 g, 1,43 ml, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre éter dietílico (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para dar 3-(benciloxi)-5-bromopiridina (1,17 g, 4,43 mmol, rendimiento del 44,3 %) en forma de un sólido de color naranja.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 1,15 min, MH<sup>+</sup> = 264/266

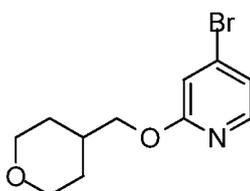
35 **Intermedio 9: Ácido (5-(benciloxi)piridin-3-il)borónico**



Una mezcla de 3-(benciloxi)-5-bromopiridina (para una preparación véase el Intermedio 8, 400 mg, 1,51 mmol),

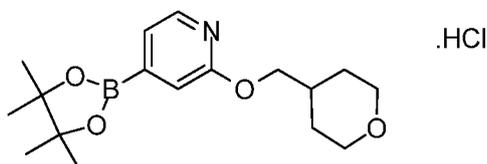
acetato potásico (595 mg, 6,06 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (1,92 g, 7,57 mmol) y dicloruro de 1,1'-*bis*(difenílfosfino)ferroceno-paladio(II) (111 mg, 10 % mol) en 1,4-dioxano (4 ml) se calentó en un microondas a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La solución se filtró a través de Celite. El filtrado se secó y se evaporó. El residuo se usó sin purificación adicional. Ácido (5-(benciloxi)piridin-3-il)borónico (347 mg, 1,514 mmol, rendimiento del 100 %) Rendimiento cuantitativo asumido. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,56 min, MH<sup>+</sup> = 230.

**Intermedio 10: 4-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina**



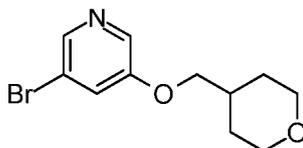
Se añadió en porciones hidruro sódico, suspensión al 60 % en aceite mineral, (1,613 g, 40,3 mmol) durante 5 minutos a una solución agitada de (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (3,75 g, 3,74 ml, 32,3 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición completa, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una solución de 4-bromo-2-cloropiridina (4,14 g, 2,39 ml, 21,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadió lentamente. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a -1/4 de volumen y se diluyó con éter dietílico (50 ml). La solución se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en hexanos y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en hexanos para dar 4-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina (3,7 g, 13,60 mmol, rendimiento del 63,2 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM (2 min, pH alto): Tr = 1,13 min, MH<sup>+</sup> = 272/274.

**Intermedio 11: Clorhidrato de 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**



Una mezcla de 4-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina (para una preparación véase el Intermedio 10, 400 mg, 1,47 mmol), acetato potásico (577 mg, 5,88 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (1,87 g, 7,36 mmol) y dicloruro de 1,1'-*bis*(difenílfosfino)ferroceno-paladio (II) (108 mg, 10 % mol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó en un microondas a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La suspensión se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se disolvió en éter dietílico (25 ml) y se filtró. El filtrado se trató con cloruro de hidrógeno 1,0 M en éter dietílico (1,5 ml, ligero exceso). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora, después el sólido se retiró por filtración, se lavó con éter y se secó para dar clorhidrato de 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (386 mg, 1,085 mmol, rendimiento del 73,8 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,52 min, MH<sup>+</sup> = 238 (el ion de masa observada corresponde al ácido borónico) La RMN es coherente con el compuesto del título.

**Intermedio 12: 3-bromo-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina**

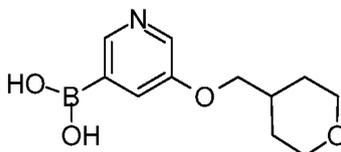


Se añadió carbonato potásico (794 mg, 5,75 mmol) a una solución agitada de 5-bromopiridin-3-ol (500 mg, 2,87 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 minutos, después se añadió 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (566 mg, 416 µl, 3,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas, después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una porción adicional de 4-

(bromometil)tetrahidro-2*H*-pirano (566 mg, 416  $\mu$ l, 3,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó para dar un sólido incoloro, 3-bromo-5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridina (326 mg, 1,198 mmol, rendimiento del 41,7 %).

5 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,93 min, MH<sup>+</sup> = 272/274.

**Intermedio 13: Ácido (5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)borónico**

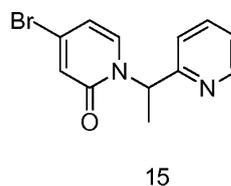
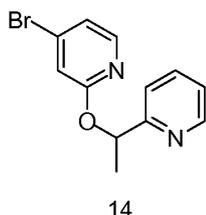


10 En un vial de reacción de microondas se añadió 3-bromo-5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridina (para una preparación véase el Intermedio 12, 0,102 g, 0,375 mmol), seguido de acetato de potasio (0,147 g, 1,500 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,476 g, 1,875 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,027 g, 0,038 mmol) en una solución de 1,4-dioxano (4 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 30 minutos en un microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado se recogió y se concentró para dar un residuo de color pardo oscuro, ácido (5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)borónico (89 mg, 0,375 mmol, 100 %). El material en bruto se usó en

15 etapas posteriores sin purificación adicional. El rendimiento se asumió que era del 100 %.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,41 min, MH<sup>+</sup> = 238.

**Intermedio 14: 4-bromo-2-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridina**

**e Intermedio 15: 4-bromo-1-(1-(piridin-2-il)etil)piridin-2(1*H*)-ona**



20 A una solución agitada de 4-bromopiridin-2-ol (326 mg, 1,873 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (777 mg, 5,62 mmol), seguido de bromhidrato de 2-(1-bromoetil)piridina (500 mg, 1,873 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La reacción se interrumpió con agua (30 ml) y se transfirió a un embudo de separación.

25 La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (30 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo pálido. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en ciclohexano para dar dos productos.

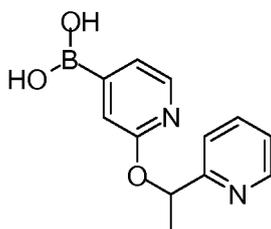
Intermedio 14: 4-bromo-2-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridina (352 mg, 1,261 mmol, rendimiento del 67,3 %) un aceite incoloro.

30 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,72 min, MH<sup>+</sup> = 279/281.

Intermedio 15: 4-bromo-1-(1-(piridin-2-il)etil)piridin-2(1*H*)-ona (86 mg, 0,308 mmol, rendimiento del 16,45 %) un aceite incoloro.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,90 min, MH<sup>+</sup> = 279/281.

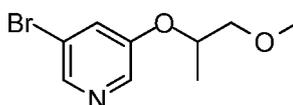
**Intermedio 16: Ácido (2-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-4-il)borónico**



En un vial de reacción de microondas se añadió 4-bromo-2-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridina (para una preparación véase el Intermedio 14, 105 mg, 0,376 mmol), seguido de acetato de potasio (148 mg, 1,505 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (478 mg, 1,881 mmol) y catalizador de [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (27,5 mg, 0,038 mmol) en una solución de 1,4-dioxano (4 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 30 minutos en un microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de una frita de Celite. El filtrado se transfirió a un vial de reacción para microondas grande y se trató con acetato de potasio (148 mg, 1,505 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (478 mg, 1,881 mmol) y [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (27,5 mg, 0,038 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 30 minutos en un microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo de color pardo, ácido (2-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-4-il)borónico (92 mg, 0,376 mmol, 100 %). El material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. Asumido rendimiento del 100 %.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,42 min, MH<sup>+</sup> = 245.

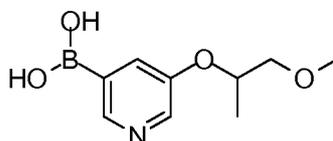
**Intermedio 17: 3-bromo-5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridina**



Se añadió carbonato de cesio (1873 mg, 5,75 mmol) a una solución agitada de 5-bromopiridin-3-ol (500 mg, 2,87 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 minutos, después se añadió 2-bromo-1-metoxipropano (0,367 ml, 3,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas más, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano dio 3-bromo-5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridina (499 mg, 2,028 mmol, 71 %) en forma de un aceite de color pardo.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,87 min, MH<sup>+</sup> = 246/248 (débil).

**Intermedio 18: Ácido (5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-3-il)borónico**

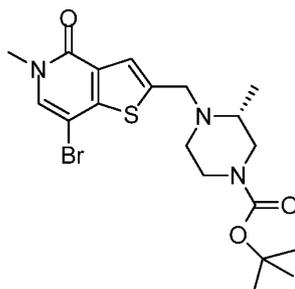


Una mezcla de 3-bromo-5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridina (para una preparación véase el Intermedio 17, 77 mg, 0,313 mmol), acetato potásico (123 mg, 1,252 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (397 mg, 1,564 mmol) y [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (22,89 mg, 0,031 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó en un microondas a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la solución se filtró a través de Celite.

Después, el filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite pegajoso de color negro, ácido (5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-3-il)borónico (66 mg, 0,313 mmol, 100 %), se asumió un rendimiento cuantitativo y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,36 min, MH<sup>+</sup> = 212 (débil).

**Intermedio 19: 4-((7-Bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo**

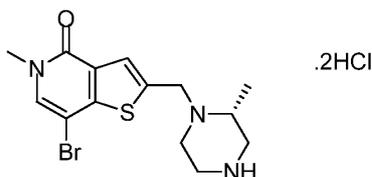


Se añadieron 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,77 g, 8,82 mmol) y ácido acético glacial (530 mg,

505  $\mu$ l, 8,82 mmol) a una solución agitada de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 2,0 g, 7,35 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se trató con triacetoxiborohidruro sódico (7,79 g, 36,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, después se dejó reposar durante una noche. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (75 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 3 % en diclorometano, seguido de trituración con éter dietílico dio 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (3,1 g, 6,79 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,77 min, MH<sup>+</sup> = 456/458.

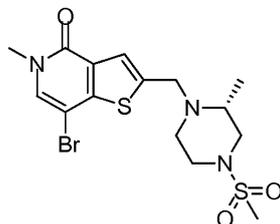
**Intermedio 20: Diclorhidrato de (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona**



Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) a una solución agitada de 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 19, 3,1 g, 6,79 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El sólido se retiró por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de dioxano, después éter dietílico y se secó para dar diclorhidrato de (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (2,5 g, 5,82 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,57 min, MH<sup>+</sup> = 356/358.

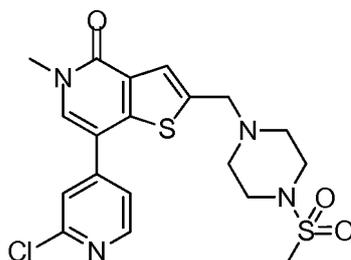
**Intermedio 21: (*R*)-7-Bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona**



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (834 mg, 567  $\mu$ l, 7,28 mmol) a una solución agitada de diclorhidrato de (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 20, 2,5 g, 5,82 mmol) en diclorometano (20 ml) y piridina (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una porción adicional de cloruro de metanosulfonilo (834 mg, 567  $\mu$ l, 7,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua (x2) y salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 3 % en diclorometano para dar el producto, (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (1,9 g, 4,37 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

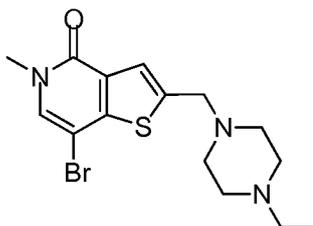
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,62 min, MH<sup>+</sup> = 434/436.

**Intermedio 22: 7-(2-Cloropiridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona**



5 A una solución de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 371 mg, 0,883 mmol) y ácido (2-cloropiridin-4-il)borónico (208 mg, 1,324 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadieron sucesivamente carbonato sódico (2 M en agua) (1,545 ml, 3,09 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (72,1 mg, 0,088 mmol). La mezcla  
 10 de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2 - 10 % en diclorometano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 7-(2-cloropiridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (265 mg, 0,585 mmol, 66 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro.  
 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,77 min, MH<sup>+</sup> = 453/455

**Intermedio 23: 7-Bromo-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

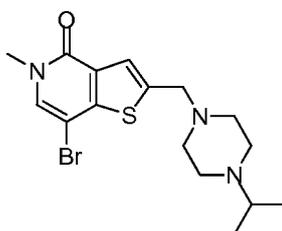


15 A una solución agitada de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 200 mg, 0,735 mmol) en DCM (10 ml) se añadió 1-etilpiperazina (0,112 ml, 0,882 mmol), seguido de ácido acético (0,042 ml, 0,735 mmol). La reacción se calentó a 40 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos y después se trató con triacetoxiborohidruro sódico (467 mg, 2,205 mmol). La reacción  
 20 se agitó durante 90 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos.

La reacción se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (aprox. 25 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo.

25 El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0-10 % en DCM a lo largo de 25 volúmenes de columna para dar 7-bromo-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona en forma de un aceite de color amarillo (180 mg, 0,486 mmol, rendimiento del 66,1 %).  
 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,53 min, MH<sup>+</sup> = 370/372.

**Intermedio 24: 7-Bromo-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



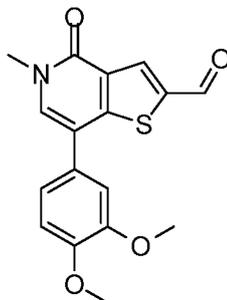
30 A una solución agitada de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 200 mg, 0,735 mmol) en DCM (10 ml) se añadió 1-isopropilpiperazina (0,126 ml, 0,882 mmol), seguido de ácido acético (0,042 ml, 0,735 mmol). La reacción se calentó a 40 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos y después se trató con triacetoxiborohidruro sódico (467 mg, 2,205 mmol). La reacción  
 35 se agitó durante 90 minutos, momento en el que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos.

La reacción se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (aprox. 25 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo.  
 40

El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0-10 % en DCM a lo

largo de 25 volúmenes de columna para dar un aceite de color amarillo que era el producto deseado, 7-bromo-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (152 mg, 0,395 mmol, rendimiento del 53,8 %).  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,59 min, MH<sup>+</sup> = 384/386.

**Intermedio 25: 7-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído**



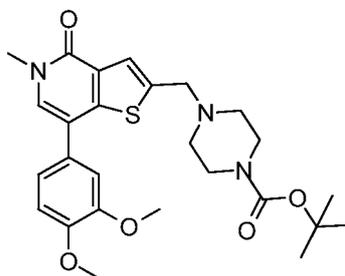
5

Una mezcla de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 800 mg, 2,94 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (428 mg, 2,35 mmol), carbonato potásico (1,22 g, 8,82 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (103 mg, 5 % mol) en 1,2-dimetoxietano (9 ml) y agua (3 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 15 ml) y la fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-2 % en DCM para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (240 mg, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,85 min, MH<sup>+</sup> = 330.

**Intermedio 26: 4-((7-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



20

A 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 25, 180 mg, 0,546 mmol) en DCM (7 ml) se añadió piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (153 mg, 0,820 mmol) y ácido acético (0,047 ml, 0,820 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro sódico (579 mg, 2,73 mmol) y la reacción se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche.

25

La mezcla de reacción se hidrolizó usando una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (aprox. 20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (aprox. 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color pardo claro.

30

El residuo se disolvió en un pequeño volumen de MeOH con una gota de DCM y se transfirió a una columna SCX de 1 g. El producto se dejó eluir por gravedad. Después, la columna se enjuagó con MeOH (3 volúmenes de columna) para retirar impurezas. El producto se recogió enjuagando la columna con amoniaco 2,0 M en MeOH (3 volúmenes de columna). Después, el material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 10 % en DCM. Las fracciones adecuadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (88,9 mg, rendimiento del 33 %) en forma de un aceite de color amarillo.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,81 min, MH<sup>+</sup> = 500.

**Preparación alternativa**

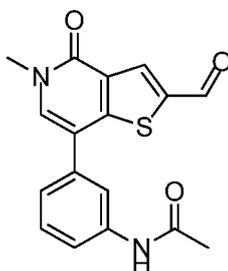
A una solución agitada de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 25, 400 mg, 1,214 mmol) en DCM (15 ml) se añadió piperazin-1-carboxilato de *tert*-

butilo (339 mg, 1,822 mmol) y ácido acético (0,104 ml, 1,822 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos y después a la reacción se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1030 mg, 4,86 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante una hora.

5 La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación de 100 ml y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (aprox. 30 ml). La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo.

10 El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó en MeOH al 0-5 % en DCM para dar el producto deseado, un sólido cristalino de color amarillo, 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (375 mg, 0,751 mmol, rendimiento del 61,8 %).  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,80 min, MH<sup>+</sup> = 500.

**Intermedio 28: N-(3-(2-formil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida**



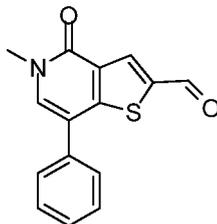
15 Una mezcla de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 272 mg, 1,0 mmol), ácido (3-acetamidofenil)borónico (215 mg, 1,2 mmol), carbonato potásico (414 mg, 3,0 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (35 mg, 5 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 120 °C en un microondas durante 20 minutos.

20 La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se secó y se evaporó para dar un sólido de color verde, *N*-(3-(2-formil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida (320 mg, 0,980 mmol, rendimiento del 98 %).

Una porción de 120 mg del material se purificó por cromatografía en columna [5-10 % metanol/diclorometano] para dar el compuesto del título (100 mg).

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 411.

25 **Intermedio 29: 5-Metil-4-oxo-7-fenil-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído**



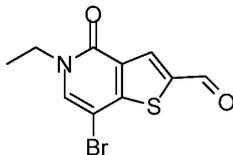
30 En un recipiente de microondas de 5 ml se añadió 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 272 mg, 1 mmol), ácido fenilborónico (146 mg, 1,20 mmol), carbonato potásico (332 mg, 2,40 mmol) y PEPPSI (34,0 mg, 0,050 mmol) en una solución de isopropanol (3 ml) y agua (1,00 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 30 minutos.

35 La reacción se interrumpió con 20 ml de una solución de cloruro de amonio y se transfirió a un embudo de separación de 100 ml y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido de color naranja. El residuo se lavó con MeOH (3 x 5 ml) y se secó para dar un sólido de color rojo. El filtrado parecía contener más producto por lo que se combinó de nuevo con el sólido y se concentró.

El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 40-80 % en ciclohexano) para dar un sólido de color amarillo claro, 5-metil-4-oxo-7-fenil-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (50,3 mg, 0,187 mmol, rendimiento del 18,68 %). La columna se enjuagó con MeOH al 0-10 % en DCM para dar más cantidad de

compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (134,2 mg) que era ligeramente menos puro.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,94 min, MH<sup>+</sup> = 270.

**Intermedio 30: 7-Bromo-5-etil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído**

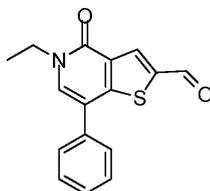


- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml en una atmósfera de nitrógeno se disolvió 7-bromo-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 1 g, 3,87 mmol) en THF (30 ml) para producir una suspensión de color pardo claro. A la mezcla de reacción se añadió carbonato de cesio (3,79 g, 11,62 mmol) y la reacción se agitó durante aprox. 30 minutos, volviéndose una suspensión de color amarillo mostaza. La reacción se dejó en agitación en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante el fin de semana.

Se añadió otra porción de yodoetano (0,626 ml, 7,75 mmol) a la reacción y se calentó a 60 °C durante una noche.

- 15 La reacción se interrumpió con acetato de etilo (aprox. 40 ml) y se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20-60 % en ciclohexano) para dar un sólido de color amarillo, 7-bromo-5-etil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (556,7 mg, 1,946 mmol, rendimiento del 50,2 %).  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,87 min, MH<sup>+</sup> = 286/288.

**Intermedio 31: 5-Etil-4-oxo-7-fenil-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído**

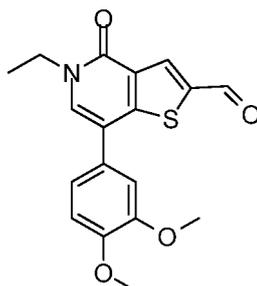


- 20 En un recipiente de microondas se añadió 7-bromo-5-etil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 30, 278 mg, 0,972 mmol), ácido fenil borónico (142 mg, 1,166 mmol), carbonato potásico (322 mg, 2,332 mmol) y PEPPSI (34,0 mg, 0,05 mmol) en una solución de isopropanol (3 ml) y agua (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 30 minutos.

- 25 La reacción se interrumpió con una solución de cloruro de amonio (25 ml) y se transfirió a un embudo de separación. El producto se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un sólido de color naranja.

- 30 El producto en bruto se añadió una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con acetato de etilo al 20-50 % en ciclohexano para dar un sólido de color amarillo, 5-etil-4-oxo-7-fenil-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (190 mg, 0,671 mmol, rendimiento del 69,0 %).  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 1,02 min, MH<sup>+</sup> = 284.

**Intermedio 32: 7-(3,4-Dimetoxifenil)-5-etil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído**

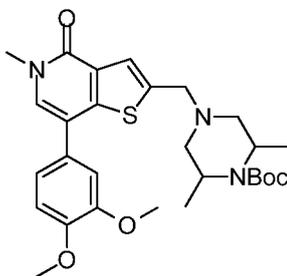


5 En un recipiente de reacción para microondas se añadió 7-bromo-5-etil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 30, 260 mg, 0,909 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (198 mg, 1,09 mmol), carbonato potásico (301 mg, 2,181 mmol) y PEPPSI (34,0 mg, 0,05 mmol) (último) en una solución de isopropanol (3 ml) y agua (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 30 minutos.

La reacción se diluyó con una solución de cloruro de amonio (25 ml) y se transfirió a un embudo de separación. El producto se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se retiró por filtración y el filtrado se recogió y el disolvente se retiró a presión reducida para producir un sólido de color naranja.

10 El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando una columna de gel de sílice de 25 g y se eluyó con acetato de etilo al 20-100 % en ciclohexano para producir un sólido de color amarillo, 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (172,4 mg, 0,502 mmol, rendimiento del 55,3 %). CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,93 min, MH<sup>+</sup> = 344.

15 **Intermedio 33: 4-((7-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

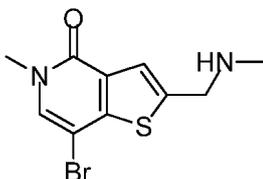


A una solución de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 25, 50 mg, 0,152 mmol) y 2,6-dimetilpiperazina de *terc*-butilo (65,1 mg, 0,304 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadieron sucesivamente triacetoxiborohidruro sódico (129 mg, 0,607 mmol) y ácido acético (0,013 ml, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 horas, después de lo cual se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 2-10 % en DCM para dar 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (35 mg, rendimiento del 44 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo.

20

25 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 1,10 min, MH<sup>+</sup> = 528.

**Intermedio 34: 7-Bromo-5-metil-2-((metilamino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



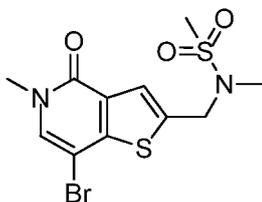
30 Una mezcla de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 300 mg, 1,10 mmol) y clorhidrato de metilamina (744 mg, 11,02 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (701 mg, 3,31 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron al vacío.

35

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano para dar 7-bromo-5-metil-2-((metilamino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (116 mg, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color blanco.

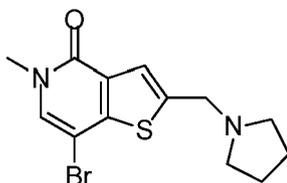
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,45 min, MH<sup>+</sup> = 287/289

40

**Intermedio 35: *N*-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida**

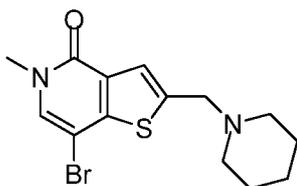
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (132mg, 90  $\mu$ l, 1,15 mmol) a una solución agitada de 7-bromo-5-metil-2-((metilamino)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 34, 110 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (3 ml) y piridina (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano para dar *N*-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida (130 mg, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido incoloro.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,77 min, MH<sup>+</sup> = 365/367

**10 Intermedio 36: 7-bromo-5-metil-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**

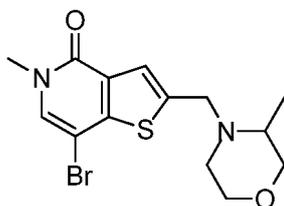
Una mezcla de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-carbaldehído (400 mg, 1,47 mmol), pirrolidina (para una preparación véase el Intermedio 3, 209 mg, 245  $\mu$ l, 2,94 mmol) y ácido acético (177 mg, 168  $\mu$ l, 2,94 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (1,56 g, 7,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano para dar 7-bromo-5-metil-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (320 mg, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color rosa.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,48 min, MH<sup>+</sup> = 327/329

**Intermedio 37: 7-bromo-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**

Una mezcla de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 400 mg, 1,47 mmol), piperidina (250 mg, 290  $\mu$ l, 2,94 mmol) y ácido acético (177 mg, 168  $\mu$ l, 2,94 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (1,56 g, 7,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 0-5 % en diclorometano para dar 7-bromo-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (340 mg, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

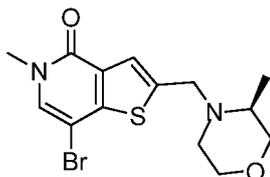
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,51 min, MH<sup>+</sup> = 341/343

**Intermedio 38: 7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 Una suspensión agitada de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 500 mg, 1,837 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con ácido acético (0,126 ml, 2,205 mmol), seguido de 3-metilmorfolina (0,313 ml, 2,76 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos, después se trató con triacetoxiborohidruro sódico (1,56 g, 7,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas, después de lo cual se hidrolizó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el residuo en bruto. Este último se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM para dar 7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (411 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un aceite espeso de color amarillo.

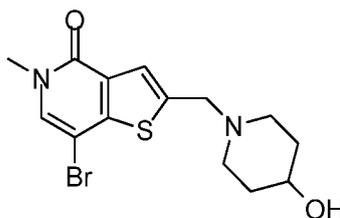
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,49 min, MH<sup>+</sup> = 357/359

**15 Intermedio 39: (S)-7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

20 A una solución agitada de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 500 mg, 1,837 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió (S)-3-metilmorfolina (0,313 ml, 2,76 mmol), seguido de ácido acético (0,158 ml, 2,76 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se trató con triacetoxiborohidruro sódico (1,56 g, 7,35 mmol) y se agitó a 40 °C durante dos horas.

La mezcla de reacción se hidrolizó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color naranja claro. Este último se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar (S)-7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (511 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un aceite de color amarillo.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,51 min, MH<sup>+</sup> = 357/359

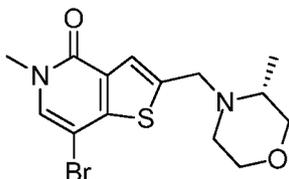
**30 Intermedio 40: 7-bromo-2-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

35 Una mezcla de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 400 mg, 1,47 mmol), 4-hidroxipiperidina (297 mg, 2,94 mmol) y ácido acético (177 mg, 168 µl, 2,94 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (1,56 g, 7,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20

minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano. Las fracciones adecuadas se concentraron y se combinaron para dar 7-bromo-2-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (363 mg, rendimiento del 69 %) en

5 forma de un sólido de color blanquecino.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,46 min, MH<sup>+</sup> = 357/359

**Intermedio 41: (R)-7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

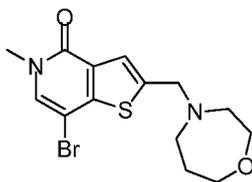


10 A una suspensión agitada de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 300 mg, 1,102 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió ácido acético (0,095 ml, 1,654 mmol), seguido de (R)-3-metilmorfolina (0,188 ml, 1,654 mmol).

15 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, después se trató con triacetoxiborohidruro sódico (935 mg, 4,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, después de lo cual se hidrolizó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se agitó durante 20 minutos y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM para dar (R)-7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (256 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un aceite espeso de color amarillo.

20 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,51 min, MH<sup>+</sup> = 357/359

**Intermedio 42: 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-bromo-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

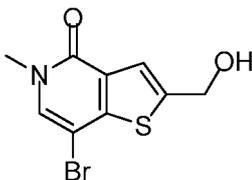


25 A una solución de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 200 mg, 0,735 mmol) y 1,4-oxazepan (149 mg, 1,470 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron sucesivamente triacetoxiborohidruro sódico (623 mg, 2,94 mmol) y ácido acético (8,41 µl, 0,147 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora, después de lo cual la mezcla de reacción se hidrolizó añadiendo una solución acuosa saturada de carbonato sódico.

30 La fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 5 al 60 % en ciclohexano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-bromo-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (22 mg, 85 %) en forma de un aceite viscoso e incoloro.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,46 min, MH<sup>+</sup> = 357/359

**Intermedio 43: 7-bromo-2-(hidroximetil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

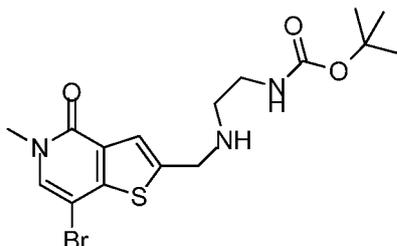


35 Una solución agitada de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 1 g, 3,67 mmol) en EtOH (25 ml) se trató con borohidruro sódico (0,556 g, 14,70 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una hora, después de lo

cual la mezcla de reacción se trató con ácido acético (5 ml) y se agitó durante 20 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró para dar un sólido de color crema. Se sospechó que el material aislado contenía acetato sódico debido a un rendimiento inicial del 128 %. El producto se agitó en agua durante 30 minutos y se filtró a través de un embudo de filtro de vidrio, después se lavó con cantidades abundantes de agua. El producto se secó en el horno durante una noche para dar 7-bromo-2-(hidroximetil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (724 mg, 2,64 mmol, rendimiento del 71,9 %).

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,65 min, MH<sup>+</sup> = 274/276

**Intermedio 44: (2-(((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo**

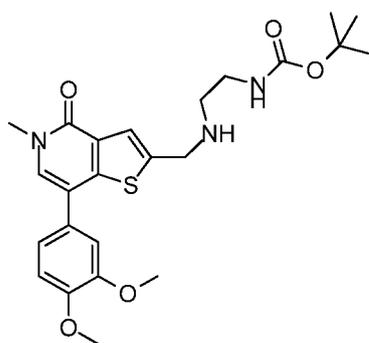


Se añadieron (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (265 mg, 262  $\mu$ l, 1,65 mmol) y ácido acético glacial (99 mg, 95  $\mu$ l, 1,65 mmol) a una solución agitada de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 300 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se trató con triacetoxiborohidruro sódico (701 mg, 3,31 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió una solución acusa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 4 % en diclorometano para dar (2-(((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (360 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un aceite incoloro.

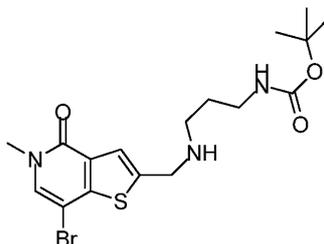
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,65 min, MH<sup>+</sup> = 416/418

**Intermedio 45: (2-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo**



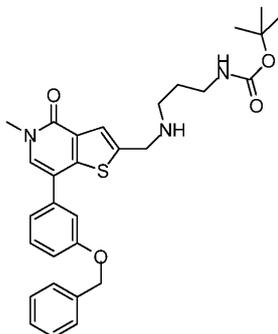
Una mezcla de (2-(((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 44, 180 mg, 0,43 mmol), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (118 mg, 0,65 mmol), carbonato potásico (179 mg, 1,29 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (30 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 5 % en diclorometano para dar (2-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (155 mg, rendimiento del 76 %) en forma de una goma de color pardo.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,70 min, MH<sup>+</sup> = 474.

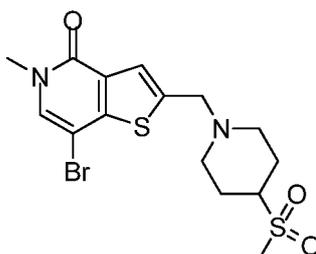
**Intermedio 46: (3-(((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo**

5 Se añadieron (3-aminopropil)carbamato de *tert*-butilo (288 mg, 289  $\mu$ l, 1,65 mmol) y ácido acético glacial (99 mg, 95  $\mu$ l, 1,65 mmol) a una solución agitada de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 300 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se trató con triacetoxiborohidruro sódico (701 mg, 3,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 4 % en diclorometano para dar (3-(((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (303 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,67min, MH<sup>+</sup> = 430/432

15 **Intermedio 47: (3-(((7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo**



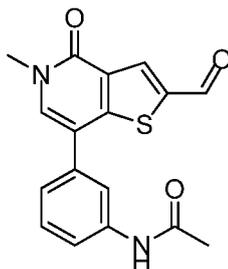
20 Una mezcla de (3-(((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 46, 150 mg, 0,35 mmol), ácido 3-benciloxifenilborónico (119 mg, 0,52 mmol), carbonato potásico (145 mg, 1,05 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (25 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 5 % en diclorometano para dar (3-(((7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, rendimiento del 54 %) en forma de una goma de color pardo. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,92 min, MH<sup>+</sup> = 534.

**Intermedio 48: 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

A una solución de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el

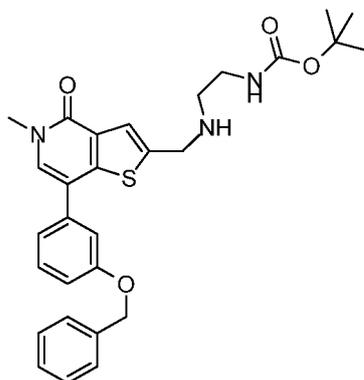
Intermedio 3, 25 mg, 0,092 mmol) y 4-(metilsulfonyl)piperidina, sal del ácido trifluoroacético (50 mg, 0,180 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron sucesivamente triacetoxiborohidruro sódico (78 mg, 0,367 mmol) y ácido acético (7,89  $\mu$ l, 0,138 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora, después de lo cual la mezcla de reacción se hidrolizó añadiendo una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 60 % en ciclohexano para dar 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (16 mg, 42 %) en forma de un aceite viscoso e incoloro.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,48 min, MH<sup>+</sup> = 419/421

10 **Intermedio 49: N-(3-(2-formil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida**

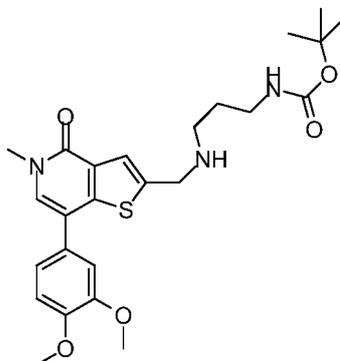


Una mezcla de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 272 mg, 1,0 mmol), ácido (3-acetamidofenil)borónico (215 mg, 1,2 mmol), carbonato potásico (414 mg, 3,0 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (35 mg, 5 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 120 °C en un microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se secó y se evaporó para dar un sólido de color verde, N-(3-(2-formil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida (320 mg, rendimiento del 98 %). Una porción de 120 mg de este último se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 5 al 10 % en diclorometano para dar N-(3-(2-formil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida (100 mg, 31 %) en forma de un sólido de color verde.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,72 min, MH<sup>+</sup> = 327.

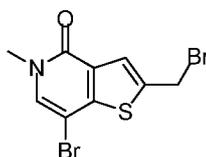
20 **Intermedio 50: (2-(((7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de terc-butilo**



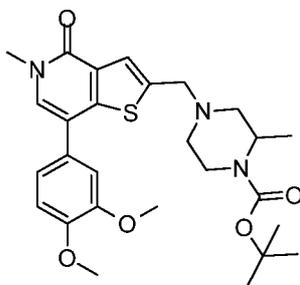
Una mezcla de (2-(((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 44, 180 mg, 0,43 mmol), ácido 3-benciloxifenilborónico (148 mg, 0,65 mmol), carbonato potásico (179 mg, 1,29 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (30 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 5 % en diclorometano para dar (2-(((7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de terc-butilo (107 mg, rendimiento del 48 %) en forma de una goma de color pardo.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,97 min, MH<sup>+</sup> = 520.

**Intermedio 52: (3-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo**

- 5 Una mezcla de (3-(((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 46, 150 mg, 0,35 mmol), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (95 mg, 0,52 mmol), carbonato potásico (145 mg, 1,05 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (25 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 5 % en diclorometano para dar (3-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (143 mg, rendimiento del 84 %) en forma de una goma de color pardo.
- 10 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,72 min, MH<sup>+</sup> = 488.

**Intermedio 53: 7-bromo-2-(bromometil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

- 15 Una solución agitada de 7-bromo-2-(hidroximetil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 43, 50 mg, 0,182 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se calentó a 40 °C y después se trató con tribromofosfina (0,912 ml, 0,912 mmol). La reacción se agitó en estas condiciones durante 2 horas, después de lo cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida.
- 20 El material en bruto no se purificó y se consideró de una calidad suficiente para su uso en reacciones posteriores. El rendimiento se asumió que era del 100 %.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-ppm 3,99 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,92 (s, 1H)

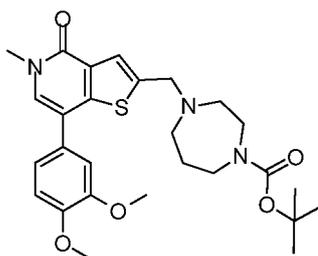
**Intermedio 56: 4-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

- 25 A una solución de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 25, 100 mg, 0,304 mmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido acético (0,026 ml, 0,455 mmol) y 2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,073 ml, 0,364 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (322 mg, 1,518 mmol) y la reacción se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se hidrolizó con una solución acuosa saturada
- 30

de bicarbonato sódico (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (aprox. 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo de color pardo claro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 5 % en DCM. Las fracciones adecuadas se combinaron para dar un residuo impuro de color pardo claro. Por lo tanto, el producto se cargó en una columna SCX de 2 g y se enjuagó con MeOH (3 volúmenes de columna). El producto se eluyó en amoníaco 2,0 M en MeOH (3 volúmenes de columna) y se concentró para dar 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, rendimiento del 71 %) en forma de un aceite de color amarillo.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,90 min, MH<sup>+</sup> = 514.

**Intermedio 57: 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**



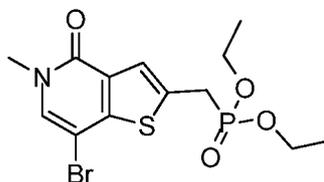
A una solución de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 25, 100 mg, 0,304 mmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido acético (0,026 ml, 0,455 mmol) y 1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,072 ml, 0,364 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (322 mg, 1,518 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante una noche.

La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se hidrolizó usando una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (aprox. 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color pardo pálido.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 5 % en DCM. Las fracciones más puras se combinaron, se concentraron y se secaron durante una noche en un horno de vacío para dar 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (6 mg, rendimiento del 3,9 %) en forma de un aceite de color amarillo. Las fracciones impuras restantes se combinaron y se concentraron. El residuo se cargó en una columna SCX de 2 g y se enjuagó con MeOH (3 volúmenes de columna). El producto se eluyó con amoníaco 2,0 M en MeOH (3 volúmenes de columna) y se concentró a presión reducida para dar 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (79,3 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un aceite de color amarillo.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,77 min, MH<sup>+</sup> = 514.

**Intermedio 58: ((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)fosfonato de dietilo**



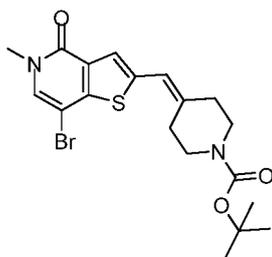
Una suspensión de 7-bromo-2-(bromometil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 53, 2,460 g, 7,3 mmol) en tolueno (50 ml) y trietilfosfito (70 ml) se calentó a 120 °C y se sometió a reflujo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida para dar una suspensión espesa de color naranja. La mezcla de reacción se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con HCl 2,0 M (75 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml).

Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica contenía una suspensión y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se lavó de nuevo con agua, después se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 5 % en DCM. Las

fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar ((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)fosfonato de dietilo (1,635 g, rendimiento del 57 %), en forma de un aceite de color amarillo. Una vez enfriado, el producto comenzó a precipitar a un sólido de color amarillo y se añadió ciclohexano al aceite para fomentar la precipitación. El exceso de disolvente se decantó y el producto se secó al vacío para dar un sólido de color amarillo pálido.

5 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,82 min, MH<sup>+</sup> = 394/396

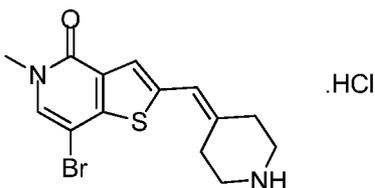
**Intermedio 59: 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



10 Se enfrió a - 78 °C diisopropilamina seca (0,723 ml, 5,07 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se trató con una solución 1,6 M de *n*-butilitio (3,17 ml, 5,07 mmol) en hexanos. La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se diluyó con THF (5 ml). Después, la mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de ((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)fosfonato de dietilo (para una preparación véase el Intermedio 58, 1 g, 2,54 mmol) en THF (12 ml). La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos y después se trató gota a gota con una  
15 solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,758 g, 3,80 mmol) en THF (12 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml).

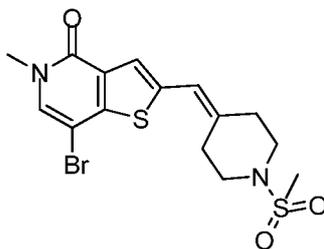
Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml). La fracción orgánica se recogió y la salmuera se extrajo de nuevo con una porción adicional de acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se  
20 secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color pardo. El producto contenía 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo sin reaccionar, que era visible por RMN <sup>1</sup>H pero se consideró de calidad suficiente para usarse en reacciones posteriores (1,316 g, rendimiento del 118 %) CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 1,26 min, MH<sup>+</sup> = 439/441

25 **Intermedio 60: 7-bromo-5-metil-2-(piperidin-4-ilidenometil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, Clorhidrato**



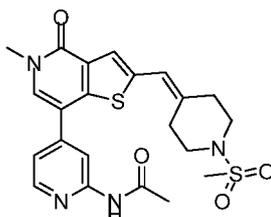
Una solución de 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 59, 1,316 g, 3,00 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se trató con una  
30 solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno (10 ml, 40,0 mmol) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadió éter dietílico (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. La reacción se dejó asentar y el exceso de disolvente se decantó. Este procedimiento se repitió de nuevo y después cualquier disolvente residual se retiró a presión reducida para dar un sólido de color naranja.

El producto se secó en el horno durante tres horas para dar 7-bromo-5-metil-2-(piperidin-4-ilidenometil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, clorhidrato (1,116 g, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color naranja.  
35 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,61 min, MH<sup>+</sup> = 339, 341

**Intermedio 61: 7-bromo-5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilideno)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

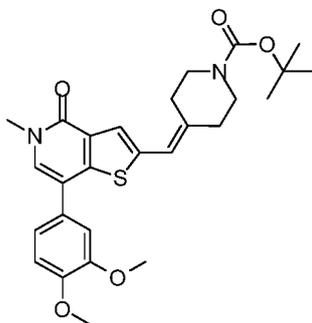
5 A una suspensión de 7-bromo-5-metil-2-(piperidin-4-ilidenometil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, clorhidrato (para una preparación véase el Intermedio 60, 1,127 g, 3 mmol) en DCM (20 ml) y piridina (10 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (468  $\mu$ l, 6,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se trató con 2 equivalentes más de cloruro de metanosulfonilo (468  $\mu$ l, 6,01 mmol) y la reacción se agitó en las condiciones descritas durante 16 horas.

10 La reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo de color pardo oscuro. El producto en bruto se disolvió en un pequeño volumen de DCM (15 ml) y tolueno (30 ml) y la reacción se concentró para retirar la piridina residual (x2). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, la elusión de MeOH del 0 al 5 % en DCM dio 7-bromo-5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilideno)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (1,13 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,94 min, MH<sup>+</sup> = 417/419

**Intermedio 62: N-(4-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilideno)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida**

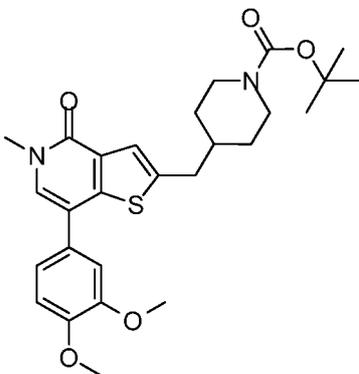
20 A una suspensión de 7-bromo-5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilideno)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 61, 200 mg, 0,479 mmol), seguido de N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (251 mg, 0,958 mmol) y carbonato potásico (265 mg, 1,917 mmol) en isopropanol (4 ml) y agua (3 ml) se añadió catalizador de PEPPSI (32,6 mg, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 30 minutos en el microondas. La reacción se hidrolizó usando una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color pardo oscuro.

25 El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 5 % en diclorometano. El producto deseado se coeluyó con diversas impurezas. Las fracciones adecuadas se concentraron, se redisolieron en 1:1 de DMSO/MeOH y se filtraron a través de un cartucho Bond Elut para retirar las impurezas insolubles. Después, el material se purificó de nuevo mediante MDAP en tres porciones para dar N-(4-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilideno)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (10 mg, rendimiento del 4,4 %) en forma de un sólido de color blanco.  
30 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,74 min, MH<sup>+</sup> = 473.

**Intermedio 63: 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

5 A una suspensión de 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 59, 27 mg, 0,061 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (16,77 mg, 0,092 mmol) y carbonato potásico (25,5 mg, 0,184 mmol) en isopropanol (2 ml) y agua (1 ml) se añadió catalizador de PEPSI (4,18 mg, 6,15  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color verde oscuro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 50 % en ciclohexano, después MeOH al 5 % en DCM para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo. Este material se redisolvió en éter dietílico y se concentró de nuevo para dar 4-((7-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (24 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

10 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 1,22 min, MH<sup>+</sup> = 497.

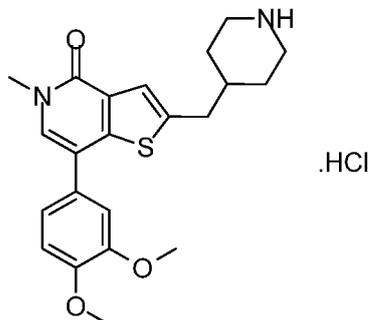
**Intermedio 64: 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

20 Una solución agitada de 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 63, 22 mg, 0,044 mmol) en etanol (2 ml) se trató con formiato de amonio (13,97 mg, 0,221 mmol), seguido de paladio al 10 % sobre carbono (pasta de agua al 50 %, 3,6 mg, 20 %p). La suspensión resultante se calentó a 90 °C y se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante dos horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de una frita de Celite de 2,5 g para retirar el catalizador de paladio.

25

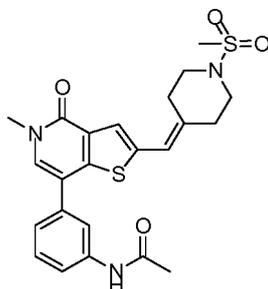
El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo de color blanco. El material se redisolvió en tolueno y se concentró de nuevo (x 2) para retirar las impurezas de formiato de amonio residuales, para dar 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (22,09 mg, rendimiento del 100 %), un sólido de color blanco que contenía trazas de formiato de amonio.

30 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 1,21 min, MH<sup>+</sup> = 499.

**Intermedio 65: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, Clorhidrato**

5 Una solución agitada de 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 64, 22 mg, 0,044 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (500  $\mu$ l). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con una porción adicional de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (1 ml) y se agitó como se describe durante 3 horas más.

10 Se añadió éter dietílico (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. El disolvente se decantó y se añadió una porción fresca de éter dietílico (2 ml) al producto. El disolvente se decantó de nuevo y el producto se concentró a presión reducida para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, clorhidrato (18 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,67 min, MH<sup>+</sup> = 477.

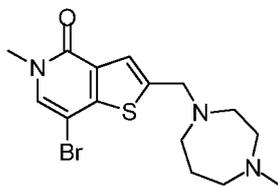
**Intermedio 66: N-(3-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilideno)metil)tieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida**

15 A una suspensión de 7-bromo-5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilideno)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 61, 100 mg, 0,240 mmol), ácido (3-acetamidofenil)borónico (64,3 mg, 0,359 mmol) y carbonato potásico (99 mg, 0,719 mmol) en isopropanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió catalizador de PEPPSI (16,28 mg, 0,024 mmol).

20 La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se hidrolizó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo claro.

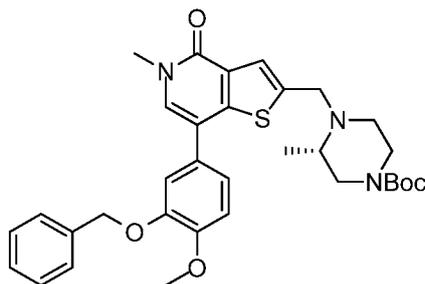
25 El material en bruto fue incapaz de disolverse en un pequeño volumen de DCM y por tanto no fue posible cargarlo en una columna de gel de sílice. La mezcla se concentró de nuevo y después el producto en bruto se trituró con éter dietílico para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (85 % puro según CLEM). Se hizo un intento para disolver el producto en THF para su purificación en columna pero de nuevo fue insoluble. El producto (120 mg, rendimiento 1065) se consideró de calidad suficiente para reducirse en la reacción posterior. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,83 min, MH<sup>+</sup> = 472.

30

**Intermedio 67: 7-bromo-5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

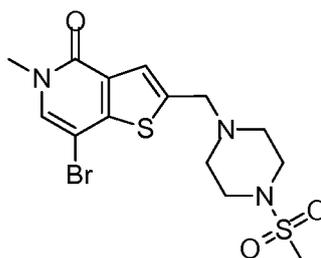
5 A una solución agitada de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 200 mg, 0,735 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió 1-metil-1,4-diazepan (0,110 ml, 0,882 mmol), seguido de ácido acético (0,042 ml, 0,735 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 15 minutos. La reacción se trató con triacetoxiborohidruro sódico (467 mg, 2,205 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 40 °C durante una hora, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato (25 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con [amoníaco en MeOH] del 0 al 10 % en DCM para dar 7-bromo-5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (204 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,49 min, MH<sup>+</sup> = 370/372

**Intermedio 68: 4-((7-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo**

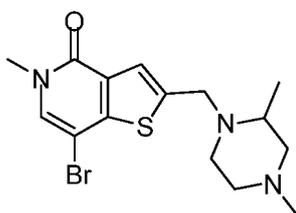
20 A una solución de 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 84, 22 mg, 0,048 mmol) y ácido (3-(benciloxi)-4-metoxifenil)borónico (18,66 mg, 0,072 mmol) en isopropanol (2 ml) se añadieron sucesivamente carbonato potásico (0,121 ml, 0,241 mmol) y PEPPSI (3,28 mg, 4,82 μmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 20 min y después se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó en una mezcla 1:1 de MeOH/DMSO (1 ml) y se purificó mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar un residuo que se diluyó en una mezcla 1:1 de MeOH/DMSO (1 ml) y se purificó adicionalmente mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar 4-((7-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (3,2 mg) en forma de un aceite viscoso de color amarillo.

30 CLEM (2 min, pH alto): Tr = 1,40 min, MH<sup>+</sup> = 590.

**Intermedio 69: 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

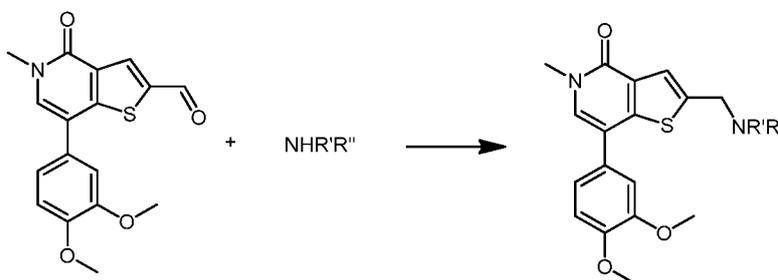
- Una solución de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 15,0 g, 55,1 mmol) en metanol (340 ml) y ácido acético glacial (40 ml) se trató con 1-(metilsulfonyl)piperazina (13,6 g, 83 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió en porciones complejo de 2-picolina borano (6,49 g, 60,6 mmol) durante 5 minutos. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) al residuo (se desprendió gas) y la mezcla se hizo básica mediante la adición cuidadosa de bicarbonato sódico sólido (se desprendió más gas). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) y los extractos combinados se secaron y se evaporaron al vacío.
- El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano. El producto se trituroó con éter dietílico, se retiró por filtración y se secó para dar 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (15,58 g, 37,1 mmol, rendimiento del 67,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,58 min, MH<sup>+</sup> = 420, 422

15 **Intermedio 70: 7-bromo-2-((2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



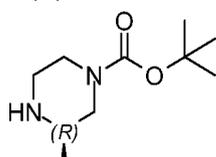
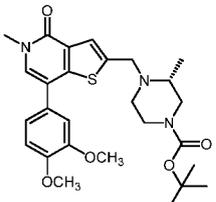
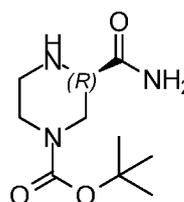
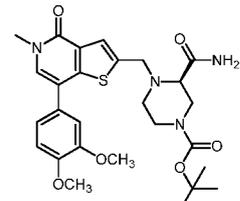
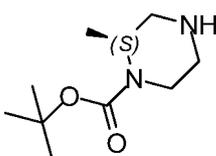
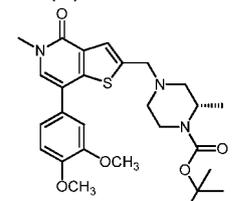
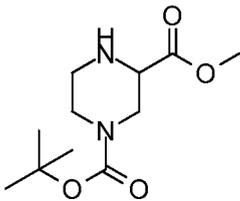
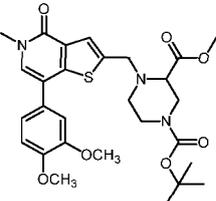
- A una suspensión de diclorhidrato de 1,3-dimetilpiperazina (870 mg, 4,65 mmol) en DCM (10 ml) se añadió 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 250 mg, 0,919 mmol), seguido de ácido acético (0,063 ml, 1,102 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se trató con triacetoxiborohidruro sódico (974 mg, 4,59 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 90 minutos, momento en el que los análisis de CLEM mostraron que se había formado un poco del producto deseado, sin embargo una cantidad significativa del material de partida se había reducido en el subproducto de alcohol y todavía quedaba un poco de material de partida. La reacción se dejó en las mismas condiciones durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato (25 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. La reacción se transfirió a un embudo de separación y el producto se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. El material en bruto se purificó por MDAP en cuatro porciones para dar 7-bromo-2-((2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (34 mg, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido de color naranja.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,58 min, MH<sup>+</sup> = 370/372

**Intermedios 71-82**

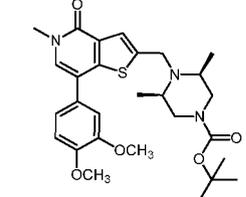
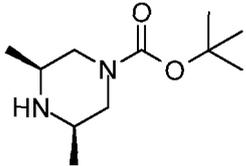
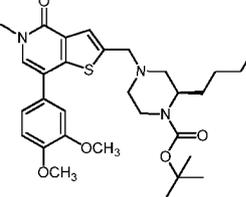
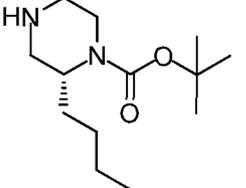
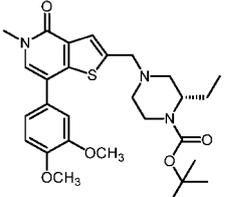
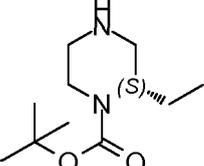
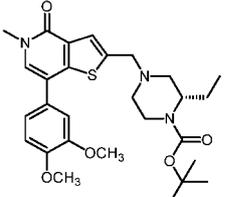
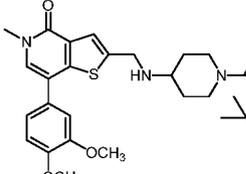
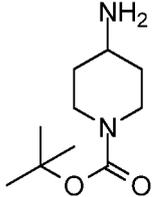


- Una solución de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 25, 1,36 g, 4,13 mmol) en DCM (32 ml) se dispensó uniformemente (2 ml) a 16 x aminas (0,514-0,518 mmol, ~ 2 equiv.). Las mezclas se trataron con ácido acético (0,02 ml, 0,349 mmol), se agitaron durante 5 min, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (4 equiv., 1,04 mmol, 220 mg). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h.
- Las reacciones se interrumpieron mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> sat. (ac) (2 ml) y se agitaron durante 10 min. Las fases orgánicas se secaron a través de fritas hidrófobas y el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. Los residuos se purificaron por MDAP en una columna Xbridge C18 usando un gradiente de disolventes de carbonato de

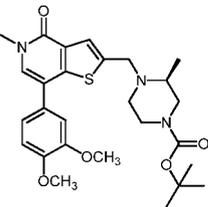
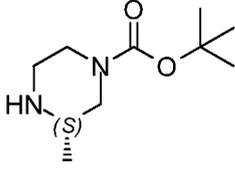
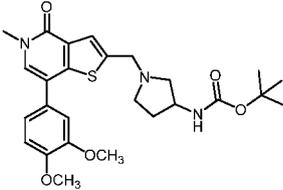
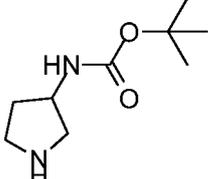
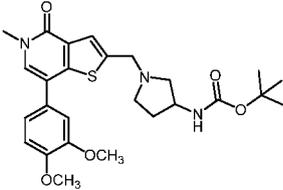
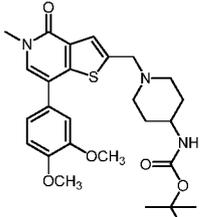
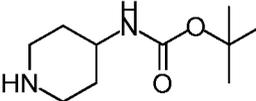
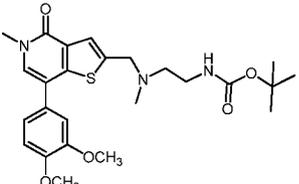
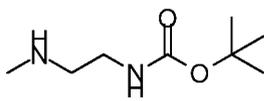
amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con una solución de amoníaco y acetonitrilo. Las fracciones adecuadas se combinaron y el disolvente se evaporó en una centrifuga de vacío para dar los productos de aminación reductora (Intermedios 71-82) que se usaron todos en la siguiente etapa.

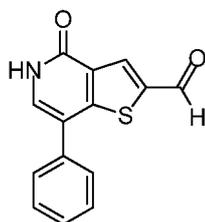
	Intermedio	NHR'R"	mmoles de NHR'R"	Proveedor de NHR'R"
71	4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)- <i>terc</i> -butilo	3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)- <i>terc</i> -butilo 	0,514	Aldrich
				
72	3-carbamoil-4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de (R)- <i>terc</i> -butilo	3-carbamoilpiperazin-1-carboxilato de (R)- <i>terc</i> -butilo 	0,515	Ennona Med Chem Group
				
73	4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo	2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo 	0,514	Insight Chem
				
74	4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1- <i>terc</i> -butil 3-metilo	piperazin-1,3-dicarboxilato de 1- <i>terc</i> -butil 3-metilo 	0,516	AstaTech
				

(continuación)

	Intermedio	NHR'R"	mmoles de NHR'R"	Proveedor de NHR'R"
75	<p>4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-<i>terc</i>-butilo</p> 	<p>3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de <i>cis-terc</i>-butilo</p> 	0,518	Manchester Organic
76	<p>2-butil-4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de (<i>R</i>)-<i>terc</i>-butilo</p> 	<p>2-butilpiperazin-1-carboxilato de (<i>R</i>)-<i>terc</i>-butilo</p> 	0,516	Activate
77	<p>4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-2-etilpiperazin-1-carboxilato de (<i>S</i>)-<i>terc</i>-butilo</p> 	<p>2-etilpiperazin-1-carboxilato de (<i>S</i>)-<i>terc</i>-butilo</p> 	0,518	Atlantic
				
78	<p>4-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p> 	<p>4-aminopiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p> 	0,514	Aldrich

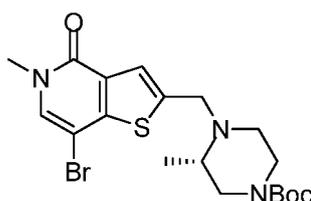
(continuación)

	Intermedio	NHR'R"	mmoles de NHR'R"	Proveedor de NHR'R"
79	<p>4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-<i>terc</i>-butilo</p> 	<p>3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-<i>terc</i>-butilo</p> 	0,514	CNH Technologies
80	<p>(1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)carbamato de <i>terc</i>-butilo</p> 	<p>pirrolidin-3-ilcarbamato de <i>terc</i>-butilo</p> 	0,515	Tokyo Chemical Industry Co. Ltd
				
81	<p>(1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de <i>terc</i>-butilo</p> 	<p>piperidin-4-ilcarbamato de <i>terc</i>-butilo</p> 	0,514	Aldrich
82	<p>(2-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)(metil)amino)etil)carbamato de <i>terc</i>-butilo</p> 	<p>(2-(metilamino)etil)carbamato de <i>terc</i>-butilo</p> 	0,517	KaironKem

**Intermedio 83: 4-oxo-7-fenil-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído**

5 A una suspensión de 7-bromo-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 191 mg, 0,740 mmol) y ácido fenilborónico (135 mg, 1,110 mmol) en isopropanol (3,5 ml) en un vial para microondas se añadieron sucesivamente carbonato potásico (1,850 ml, 3,70 mmol) y PEPPSI (50,3 mg, 0,074 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en el microondas durante 30 min, después de lo cual los disolventes se evaporaron. El residuo se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se recogió por completo en MeOH y el precipitado se filtró para dar 4-oxo-7-fenil-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (160 mg, 85 %) en forma de un sólido de color pardo.

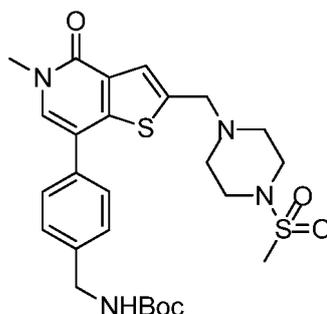
10 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,84 min, MH<sup>+</sup> = 256.

**Intermedio 84: 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo**

15 A una solución de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 136 mg, 0,500 mmol) y 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (200 mg, 1,000 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron sucesivamente triacetoxiborohidruro sódico (424 mg, 1,999 mmol) y ácido acético (5,72 µl, 0,100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora, después de lo cual la mezcla de reacción se hidrolizó añadiendo una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MDAP y las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (47 mg) en forma de un aceite viscoso de color amarillo.

20 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,77 min, MH<sup>+</sup> = 456/458

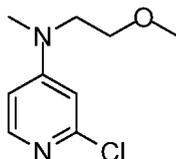
25

**Intermedio 85: 4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)benzilcarbamato de terc-butilo**

30 A una solución de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 106 mg, 0,252 mmol) y ácido (4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico (95 mg, 0,378 mmol) en isopropanol (5 ml) se añadieron sucesivamente carbonato potásico (0,630 ml, 1,261 mmol) y PEPPSI (17,13 mg, 0,025 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C en el microondas durante 1 hora. La

mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un aparato Biotage SP4 (columna 25G), eluyendo con MeOH del 10 al 60 % en DCM. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)benzilcarbamato de *tert*-butilo (124 mg, 90 %) en forma de un aceite viscoso e incoloro. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,83 min, MH<sup>+</sup> = 547.

**Intermedio 86: 2-cloro-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilpiridin-4-amina**

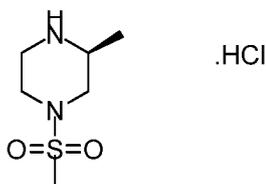


Una mezcla de 4-bromo-2-cloropiridina (4,35 g, 2,5 ml, 22,6 mmol) y 2-metoxi-*N*-metiletanamina (6,09 g, 7,5 ml, 68,3 mmol) se calentó en un microondas a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución se diluyó con tolueno (20 ml), el disolvente se evaporó y después se evaporó de nuevo en tolueno (x2). El residuo se sometió a cromatografía [acetato de etilo al 20-50 %/hexano] para dar:

2-cloro-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilpiridin-4-amina (3,25 g, rendimiento del 72 %) en forma de un aceite incoloro.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,41 min, MH<sup>+</sup> = 201/203.

**Intermedio 87: clorhidrato de (S)-3-metil-1-(metilsulfonyl)piperazina**

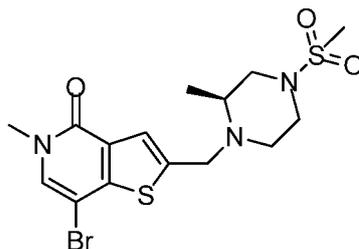


Se añadió cloruro de metanosulfonyl (467 µl, 5,99 mmol) a una solución agitada de 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (1,0 g, 4,99 mmol) en diclorometano (20 ml) y piridina (2 ml).

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en éter dietílico (50 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (25 ml), seguido de agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó. El producto se disolvió en éter dietílico (20 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (4 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico, se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar clorhidrato de (S)-3-metil-1-(metilsulfonyl)piperazina (457 mg, 2,128 mmol, rendimiento del 42,6 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-ppm 3,78-3,60 (m, 2H); 3,08 (dt, J = 12 Hz y J = 4 Hz, 1H); 2,95 (J = 12 Hz y J = 4 Hz, 1H); 2,95-2,86 (m, 2H); 2,77 (s, 3H); 2,70 (td, J = 8 Hz y J = 4 Hz, 1H); 2,31 (dd, J = 12 Hz y J = 12 Hz, 1H); 1,09 (d, J = 8 Hz, 3H).

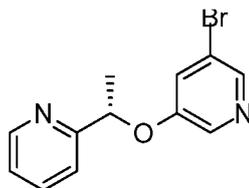
**Intermedio 88: (S)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



Se añadieron clorhidrato de (S)-3-metil-1-(metilsulfonyl)piperazina (para una preparación véase el Intermedio 87, 1,1 g, 5,12 mmol) y ácido acético glacial (292 µl, 5,11 mmol) a una solución agitada de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 3, 1,39 g, 5,11 mmol) en

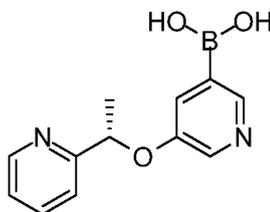
diclorometano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se trató con triacetoxiborohidruro sódico (5,41 g, 25,5 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato sódico saturado (50 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. La cromatografía [metanol al 2 %/diclorometano] del residuo dio (S)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona en forma de un sólido de color naranja pálido (1,47 g, 3,38 mmol, rendimiento del 66,3 %). CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,62 min, MH<sup>+</sup> = 434/436

**Intermedio 89: (S)-3-bromo-5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridina**



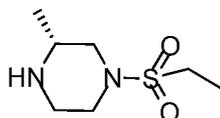
Una mezcla de (R)-1-(piridin-2-il)etanol (107,3 mg, 0,871 mmol), 5-bromopiridin-3-ol (120,9 mg, 0,695 mmol) y 2-(tributilfosforanilideno)acetonitrilo (501,2 mg, 2,077 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó con agitación en un vial cerrado herméticamente en un reactor de microondas a 120 °C durante 40 min. La mezcla se concentró en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió de nuevo en DCM (~3 ml) y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida Biotage SP4 (cartucho SNAP de sílice de 10 g) eluyendo con un gradiente del 0-8 % (solución 2 M de amoniaco en MeOH) en DCM. Las fracciones requeridas se combinaron y el disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno para dar el producto deseado en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida Biotage SP4 (cartucho SNAP de sílice de 10 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-50 % en ciclohexano. Las fracciones requeridas se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (154,6 mg, 0,554 mmol, rendimiento del 80 %). CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,83 min, MH<sup>+</sup> = 279/281. Pureza enantiomérica según HPLC quiral = >86 % e.e.

**Intermedio 90: ácido (S)-5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)borónico**



En un vial para microondas se añadió (S)-3-bromo-5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridina (Intermedio 89) (149,3 mg, 0,535 mmol), acetato potásico (211,8 mg, 2,158 mmol), bis(pinacolato)diboro (679,8 mg, 2,68 mmol), complejo de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (40,7 mg, 0,056 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó con agitación a 110 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró a través de un cartucho de Celite de 2,5 g. El filtrado se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en bruto, en forma de un sólido de color pardo, rendimiento = 662,4 mg (rendimiento teórico = 131 mg). La CLEM y la recuperación de masas indicaron juntos que el producto era aprox. 20 % puro, y el material se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,41 min, MH<sup>+</sup> = 245.

**Intermedio 91: (R)-1-(etilsulfonyl)-3-metilpiperazina**



Se disolvió (2R)-2-metilpiperazina (401 mg, 4 mmol) en THF (15 ml). La solución agitada se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se trató con hidróxido sódico acuoso 2 M (6,0 ml, 12,00 mmol).

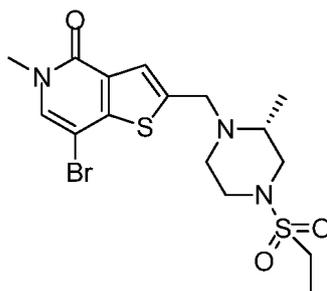
Una solución de cloruro de etanosulfonyl (0,4 ml, 4,22 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota usando más

cantidad de THF (3 ml) para el lavado. La mezcla de reacción se agitó en frío, dejándose calentar lentamente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y DCM (50 ml).

Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en DCM (50 ml) y el producto se extrajo en HCl 1 M (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con más cantidad de DCM (2 x 25 ml). Después, la fase acuosa se trató con NaOH acuoso 2 N (27 ml) para dar un pH ~13. Esta se extrajo con DCM (50 ml, 2 x 25 ml). Los extractos de DCM combinados se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (599 mg, 3,12 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un aceite incoloro.

CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,49 min, MH<sup>+</sup> = 193.

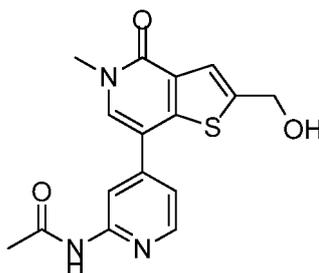
10 **Intermedio 92: (R)-7-bromo-2-((4-(etilsulfonyl)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



Una suspensión de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 3) (116 mg, 0,426 mmol) en MeOH (4 ml) y ácido acético (500 µl) se trató con (R)-1-(etilsulfonyl)-3-metilpiperazina (Intermedio 91) (98,5 mg, 0,512 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min y después se trató con complejo de 2-picolina-borano (50,1 mg, 0,469 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La reacción se dejó en las condiciones descritas durante una noche (16 horas). La reacción se trató con una porción adicional de complejo de 2-picolina-borano (50,1 mg, 0,469 mmol) y se agitó en las condiciones descritas durante 2,5 h más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color naranja claro. El aceite se recogió en DCM (20 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 20 ml). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color naranja. El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con acetato de etilo al 0-80 % en ciclohexano durante 20 volúmenes de columna, después con MeOH al 0-5 % en DCM para dar el compuesto del título (102 mg, 0,227 mmol, rendimiento del 53,4 %), en forma de un sólido de color amarillo pálido.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,66 min, MH<sup>+</sup> = 448/450.

15 **Intermedio 93: N-(4-(2-(hidroximetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida**



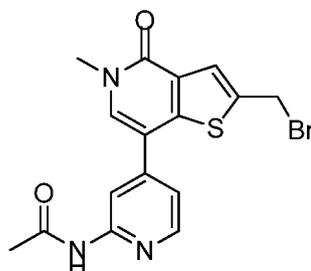
Una suspensión de 7-bromo-2-(hidroximetil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 43) (1 g, 3,65 mmol) en isopropanol (25 ml) y agua (25 ml) se trató con N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (1,912 g, 7,30 mmol), seguido de carbonato potásico (2,017 g, 14,59 mmol) y por último el catalizador de PEPPSI (0,248 g, 0,365 mmol).

La reacción se calentó a 60 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se trató con una porción del catalizador de PEPPSI (0,248 g, 0,365 mmol) y se calentó a 100 °C durante 4,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), y se filtró a través de una fritta de Celite de 10 g Celite para retirar impurezas inorgánicas. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. El material se trituró con éter dietílico para dar un sólido de color amarillo, que se suspendió en MeOH y se calentó a 100 °C. La mezcla se sometió a reflujo durante 20 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos se recogieron en un embudo de filtro de vidrio y se lavaron con MeOH frío (aprox.

25 ml). El producto se secó al vacío durante 20 minutos y se transfirió a un horno de vacío para secar durante varias horas para dar el compuesto del título (1,38 g, 4,19 mmol, rendimiento del 115 %), en forma de un sólido de color crema.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ-ppm 10,6 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,40 (1H, d), 7,94 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,33 (1H, d), 4,71 (2H, s), 3,60 (3H, s), 2,12 (3H, s).

**Intermedio 94: *N*-(4-(2-(bromometil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida**



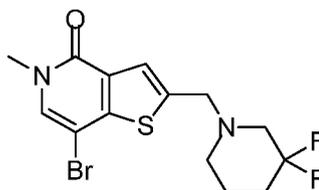
Se suspendió *N*-(4-(2-(hidroximetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (Intermedio 93) (1,38 g, 4,19 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y se calentó a 60 °C.

10 La reacción se trató lentamente con una solución 1 M de tribromofosfina (20,95 ml, 20,95 mmol) en DCM. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante una noche (18 h).

15 La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo claro. El material se recogió por completo en éter dietílico para inactivar y retirar la tribromofosfina residual. Los sólidos se recogieron en un embudo de filtro de vidrio y se lavaron con éter fresco y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (1,644 g, 4,19 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

El material se analizó por RMN <sup>1</sup>H, que confirmó la formación del bromuro de alquilo por el cambio en el desplazamiento químico en el CH<sub>2</sub> adyacente en el espectro del material de partida (δ 4,71 ppm) para dar el producto (δ 5,1 ppm). El material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

**Intermedio 95: 7-bromo-2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**

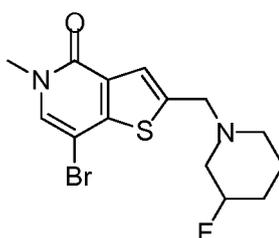


20 Se añadió clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (319 mg, 2,02 mmol) a una solución agitada de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 3) (500 mg, 1,84 mmol) en MeOH (9 ml) y ácido acético glacial (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió complejo de 2-picolineborano (216 mg, 2,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó.

25 Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2-4 %/DCM) para dar el compuesto del título (442 mg, 1,172 mmol, rendimiento del 63,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,85 min, MH<sup>+</sup> = 377/379

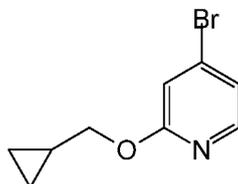
**Intermedio 96: 7-bromo-2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 95. Sólido de color amarillo (346 mg, 0,963 mmol, rendimiento del 52,4 %).

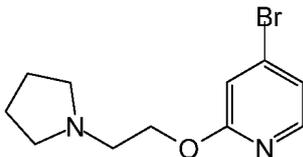
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,49 min, MH<sup>+</sup> = 359/361.

**Intermedio 97: 4-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)piridina**



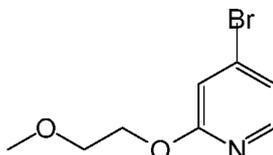
5 Se disolvió ciclopropilmetanol (0,247 ml, 3,12 mmol) en THF seco (10 ml) y se añadió en porciones hidruro sódico (60 % p/p) (125 mg, 3,12 mmol), en una atmósfera de nitrógeno, a ta. Después de ~30 min, se añadió lentamente 4-bromo-2-cloropiridina (0,173 ml, 1,559 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 5 días. La reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (30 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó para dar un aceite de color amarillo (0,432 g). El residuo se cargó en DCM y se purificó en la columna de 10 25 g de sílice (Si) SNAP Biotage SP4 usando un gradiente de EtOAc al 0-20 %/ciclohexano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron para dar un aceite incoloro (295 mg). Este se cargó en ciclohexano y se purificó mediante sílice de 25 g Biotage SP4 SNAP usando un gradiente de EtOAc al 0-10 %/ciclohexano. Las 15 fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite incoloro, que se disolvió en 1 ml de 1:1 de MeOH:DMSO (x3) y se purificó mediante MDAP. El disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (97 mg). CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 1,21 min, MH<sup>+</sup> = 228/230.

**Intermedio 98: 4-bromo-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridina**



20 Se disolvió 2-(pirrolidin-1-il)etanol (1,240 ml, 10,39 mmol) en THF (30 ml) y se añadió en porciones hidruro sódico (60 % p/p) (0,416 g, 10,39 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Esto se dejó en agitación durante 15 min a ta antes de añadir 4-bromo-2-cloropiridina (0,577 ml, 5,20 mmol) y se dejó en agitación a ta durante 3 días. Se añadió agua (40 ml) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera y se separó y se secó a través de una 25 frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH al 0-5 %/NH<sub>3</sub> en DCM] y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 271/273.

**Intermedio 99: 4-bromo-2-(2-metoxietoxi)piridina**

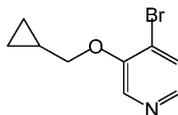


30 Se disolvió 2-metoxietanol (0,820 ml, 10,39 mmol) en THF (30 ml) y se añadió hidruro sódico (60 % p/p) (0,416 g, 10,39 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se dejó en agitación a ta durante 15 min. Se añadió 4-bromo-2-cloropiridina (0,577 ml, 5,20 mmol) y la reacción se dejó en agitación a ta durante una noche.

35 Se disolvió más cantidad de 2-metoxietanol (0,410 ml, 5,19 mmol) en 1,2-DME (10 ml) y se añadió hidruro sódico (60 % p/p) (0,208 mg, 5,19 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante 15 min, después se añadió a la reacción, que se agitó a ta durante 3 días. Se añadió agua (40 ml) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [EtOAc al 0-20 % en ciclohexano] y las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (314 mg, 1,353 mmol, rendimiento del 26,0 %).

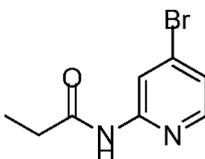
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,93 min, MH<sup>+</sup> = 232/234.

**Intermedio 100: 4-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)piridina**



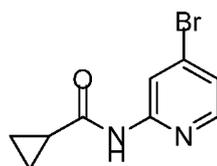
5 Se añadió hidruro sódico (60 % p/p) (110 mg, 2,76 mmol) a 4-bromopiridin-3-ol (400 mg, 2,299 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C y se dejó en agitación durante 30 minutos. Se añadió (bromometil)ciclopropano (0,268 ml, 2,76 mmol) y la reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. Se añadió agua (40 ml) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH al 0-5 %/NH<sub>3</sub> en DCM] y las fracciones que  
10 contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (234 mg, 1,026 mmol, rendimiento del 44,6 %).  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,87 min, MH<sup>+</sup> = 228/230.

**Intermedio 101: N-(4-bromopiridin-2-il)propionamida**



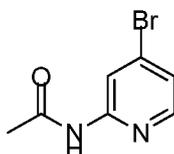
15 Se añadió piridina (0,374 ml, 4,62 mmol) a una solución de 4-bromopiridin-2-amina (400 mg, 2,312 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a ta durante 20 min. Se añadió cloruro de propionilo (0,232 ml, 2,66 mmol) y la solución se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de una columna de aminopropilo de 10 g, eluyendo con MeOH. El disolvente se retiró por evaporación para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (464 mg, 2,026 mmol, rendimiento del 88 %).  
20 CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,84 min, MH<sup>+</sup> = 229/231.

**Intermedio 102: N-(4-bromopiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida**



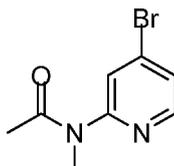
25 Se añadió piridina (0,467 ml, 5,78 mmol) a una solución de 4-bromopiridin-2-amina (500 mg, 2,89 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a ta durante 20 min. Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,302 ml, 3,32 mmol) y la solución se agitó durante 4 h. Se añadieron más cloruro ciclopropanocarbonilo (0,302 ml, 3,32 mmol) y piridina (0,234 ml, 2,89 mmol) y la reacción se agitó durante 5 h. Se añadió agua y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de una columna de aminopropilo de 10 g, eluyendo con MeOH. El disolvente se retiró por evaporación para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (610 mg, 2,53 mmol, rendimiento del 88 %).  
30 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,84 min, MH<sup>+</sup> = 241/243.

**Intermedio 103: N-(4-bromopiridin-2-il)acetamida**



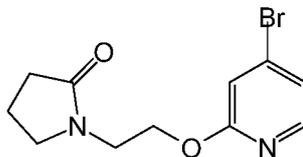
- Se añadió piridina (0,374 ml, 4,62 mmol) a una solución de 4-bromopiridin-2-amina (400 mg, 2,312 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a ta durante 20 min. Se añadió cloruro de acetilo (0,190 ml, 2,66 mmol) y la solución se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de una columna de aminopropilo de 10 g, eluyendo con MeOH. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (404 mg, 1,879 mmol, rendimiento del 81 %). CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,65 min, MH<sup>+</sup> = 215/217.

**Intermedio 104: N-(4-bromopiridin-2-il)-N-metilacetamida**



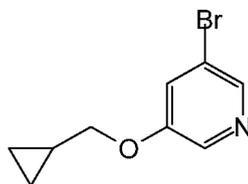
- Se disolvió N-(4-bromopiridin-2-il)acetamida (Intermedio 103) (406 mg, 1,888 mmol) en DMF y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (60 % p/p) (91 mg, 2,266 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió yodometano (142 µl, 2,266 mmol) a ta y la reacción se agitó durante 2 h. Se añadió agua y el producto se extrajo con éter dietílico (x4). Los extractos orgánicos combinados se retiraron por evaporación para dejar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [EtOAc al 50-100 %/ciclohexano]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (252 mg, 1,100 mmol, rendimiento del 58,3 %). CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,69 min, MH<sup>+</sup> = 229/231.

**Intermedio 105: 1-(2-((4-bromopiridin-2-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona**



- Una suspensión agitada de 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona (0,324 ml, 2,87 mmol), trifetilfosfina (904 mg, 3,45 mmol) y 4-bromopiridin-2-ol (500 mg, 2,87 mmol) en THF (10 ml) se enjuagó con nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo durante 15 min antes de la adición en porciones de DIAD (0,670 ml, 3,45 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se evaporaron a sequedad y el sólido de color amarillo restante se disolvió en DCM, se cargó en un cartucho de sílice SNAP (100 g) y se eluyó con un gradiente de MeOH al en EtOAc. Las fracciones adecuadas se combinaron y se redujeron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (490 mg, 59,8 %). CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,82 min, MH<sup>+</sup> = 285/287.

**Intermedio 106: 3-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)piridina**



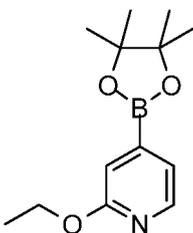
- A una suspensión agitada de 5-bromopiridin-3-ol (300 mg, 1,724 mmol) en DMF (8 ml) se añadió hidruro sódico (60 % p/p) (83 mg, 2,069 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y se añadió (bromometil)ciclopropano (0,201 ml, 2,069 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, después se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y éter dietílico (30 ml).
- Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico (3 x 30 ml).

Los extractos orgánicos se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo. Este se disolvió en DCM y se cargó en una columna de sílice SNAP (25 g) y se eluyó con un gradiente de EtOAc al 0-30 % en ciclohexano.

Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (239 mg, 60,8 %).

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 1,03 min, MH<sup>+</sup> = 228/230.

**Intermedio 107: 2-Etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**

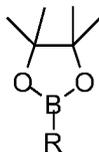


5 Una mezcla de 4-bromo-2-etoxipiridina (150 mg, 0,742 mmol), bis(pinacolato)diboro (754 mg, 2,97 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (54,3 mg, 0,074 mmol) y acetato potásico (291 mg, 2,97 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó en un microondas a 110 °C durante 2 x 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una columna de Celite. El filtrado se evaporó para dar un residuo de color pardo.

10 Este material en bruto se usó en etapas posteriores si purificación adicional y se asumió que el rendimiento era del 100 % (0,742 mmol, 185 mg).  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,43 min, MH<sup>+</sup> = 168 coherente con hidrólisis a ácido borónico en condiciones de CLEM.

**Intermedios 108-115**

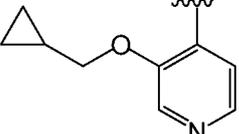
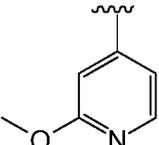
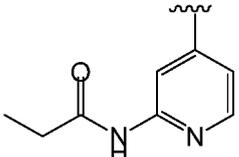
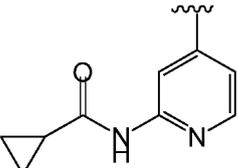
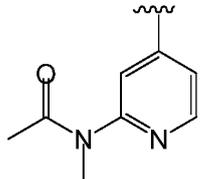
15 Los intermedios de éster de boronato en la siguiente tabla se prepararon de una manera similar a la descrita para el Intermedio 107 y se usaron en bruto en etapas posteriores asumiendo una conversión del 100 % en el producto de éster de boronato. El procedimiento de CLEM usando ácido fórmico muestra ácido borónico formado en condiciones ácidas en todos los casos.

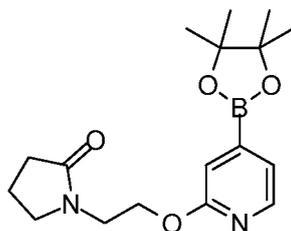


Intermedio	Material de partida	R	Temp. °C	Tiempo min	Tr de CLEM min	MH <sup>+</sup>
108	Intermedio 97		110	30	0,61	194
109	Intermedio 98		100	30	0,34	237
110	Intermedio 99		100	30	0,44	198

20

(continuación)

Intermedio	Material de partida	R	Temp. °C	Tiempo min	Tr de CLEM min	MH <sup>+</sup>
111	Intermedio 100		100	30	0,35	194
112	comercial		110	30	0,35	154
113	Intermedio 101		100	30	0,34	195
114	Intermedio 103		100	30	0,37	207
115	Intermedio 104		100	30	0,37	195

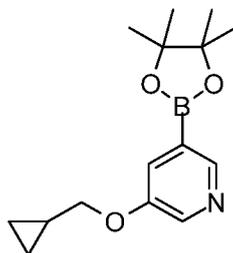
**Intermedio 116: 1-(2-((4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona**

5 A una suspensión agitada de 1-(2-((4-bromopiridin-2-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona (Intermedio 105) (490 mg, 1,718 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (873 mg, 3,44 mmol) y acetato potásico (506 mg, 5,16 mmol) se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (126 mg, 0,172 mmol).

10 La mezcla se puso en un vial para microondas y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator a 100 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó in acetato de etilo y se filtró a través de un cartucho de Celite (10 g). El disolvente se evaporó para dar un aceite de color pardo (1,35 g, 4,06 mmol, 236 %). Este material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: conversión del 100 % asumida, por tanto la pureza máxima del material en bruto es del 42 %.

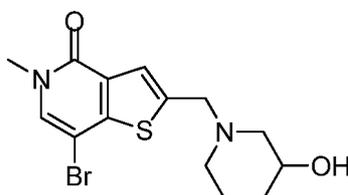
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,46 min, MH<sup>+</sup> = 251 coherente con hidrólisis en ácido borónico en condiciones de CLEM. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-ppm 8,15 (1H, d), 7,19 (1H, d), 7,12 (1H, s), 4,42 (2H, t), 3,67 (2H, t), 3,53 (2H, t), 2,38 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,34 (12H, s).

15

**Intermedio 117: 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**

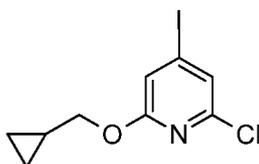
El compuesto del título se preparó de una forma en bruto a partir de 3-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)piridina (Intermedio 106) usando el procedimiento descrito para el Intermedio 116.

- 5 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,43 min, MH<sup>+</sup> = 194 coherente con hidrólisis en ácido borónico en condiciones de CLEM.

**Intermedio 118: 7-bromo-2-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

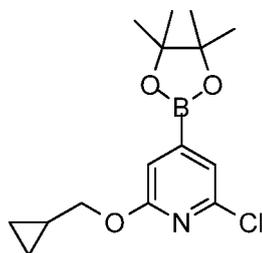
- 10 Se añadió clorhidrato de piperidin-3-ol (0,759 g, 5,51 mmol) a una suspensión de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 3) (1 g, 3,67 mmol) en MeOH (18 ml) y ácido acético (2 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a ta. Se añadió complejo de 2-picolina-borano (0,590 g, 5,51 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 h. El disolvente se evaporó y se añadió bicarbonato sódico (30 ml). El residuo se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos se secaron mediante filtración a través de una frita hidrófoba y después se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH al 0-5 % en DCM]. Las fracciones que contenían producto puro se concentraron al vacío. Las fracciones que contenían una mezcla de compuestos se combinaron y se concentraron al vacío, después se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH al 5 % en DCM]. Todas las fracciones que contenían producto puro se combinaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 7-bromo-2-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (603 mg, 1,688 mmol, rendimiento del 45,9 %).

- 20 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,49 min, MH<sup>+</sup> = 357/359.

**Intermedio 119: 2-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-4-yodopiridina**

- 25 A una suspensión agitada de ciclopropilmetanol (0,577 ml, 7,30 mmol) en THF (50 ml) se añadió en porciones hidruro sódico (60 % p/p) (0,292 g, 7,30 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 min, después se añadió 2,6-dicloro-4-yodopiridina (2 g, 7,30 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, después se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se añadió gel de sílice. El disolvente se retiró al vacío y el material se cargó en una columna de gel de sílice de 340 g SNAP en forma de un sólido seco y se eluyó con un gradiente de DCM al 0-10 % en ciclohexano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (860 mg, 38 %).

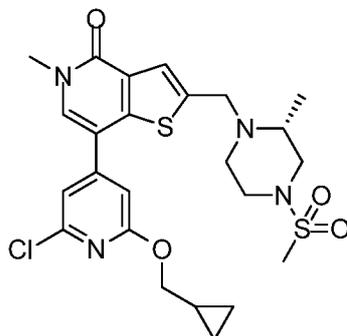
- 30 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 1,42 min, MH<sup>+</sup> = 310/312

**Intermedio 120: 2-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**

5 A una suspensión agitada de 2-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-4-yodopiridina (Intermedio 119) (100 mg, 0,323 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml), se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (164 mg, 0,646 mmol), acetato potásico (95 mg, 0,969 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (23,64 mg, 0,032 mmol). Esto se cerró herméticamente en un vial para microondas, se calentó a 100 °C en un microondas Biotage durante 1 h, después a 120 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml).

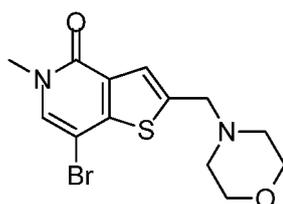
10 Las fases orgánicas combinadas se redujeron para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (160 mg, 0,517 mmol, 160 %). Este material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: conversión del 100 % asumida, por tanto la pureza máxima del material en bruto es del 62,5 %.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,95 min, MH<sup>+</sup> = 228/230 coherente con hidrólisis en ácido borónico en condiciones de CLEM.

**Intermedio 121: (R)-7-(2-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

20 A una suspensión agitada de 2-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en bruto (Intermedio 120) (157 mg, 62,5 % p/p, 0,317 mmol) en 1,2-DME (4 ml), se añadió carbonato potásico (95 mg, 0,691 mmol), (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 21) (100 mg, 0,230 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) (11 mg, 9,52 μmol). Los contenidos se cerraron herméticamente en un vial para microondas y se pusieron en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 2 h y se calentaron a 120 °C. La mezcla se disolvió en EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Después, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para dar un aceite de color pardo. Este se disolvió en DCM y se cargó en un cartucho de gel de sílice SNAP (10 g) y se eluyó con un gradiente de MeOH al 2,5 % en EtOAc. Las fracciones adecuadas se combinaron y se redujeron al vacío para dar un aceite de color pardo (30 mg, 24,3 %).

25 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 1,02 min, MH<sup>+</sup> = 537/539.

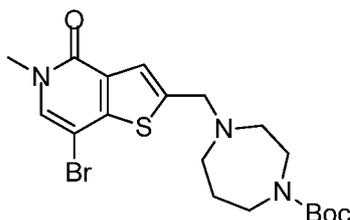
**Intermedio 122: 7-bromo-5-metil-2-(morfolinometil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

Una mezcla de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 3) (1,0 g, 3,67 mmol) y morfolina (480 mg, 475  $\mu$ l, 5,51 mmol) en MeOH (19 ml) y ácido acético glacial (1 ml) se agitó a ta durante 15 min. La mezcla de reacción se trató con complejo de 2-picolina-borano (1,18 g, 11,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 horas. El disolvente se evaporó. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) al residuo.

La mezcla se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH al 0-5 %/DCM] para dar el compuesto del título (708 mg, 2,063 mmol, rendimiento del 56,1 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,48 min, MH<sup>+</sup> = 343/345.

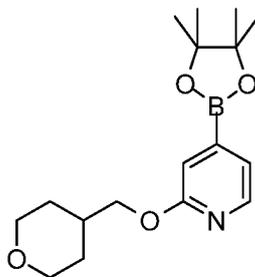
**Intermedio 123: 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo**



A una solución de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 3) (2 g, 7,35 mmol) en MeOH (250 ml) se añadió ácido acético (1 ml) y 1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 9,99 mmol). La solución se agitó a ta durante 1,5 h, después se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (2,3 g, 36,6 mmol). La solución se agitó a ta durante una noche, después el MeOH (250 ml) se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (50/1) para dar el compuesto del título (1,409 g, 3,09 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de sólido de color amarillo.

CLEM: MH<sup>+</sup> = 456/458

**Intermedio 124: 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**



**Síntesis y purificación inicial:**

A una suspensión de 4-bromo-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina (Intermedio 10) (11,1 g, 40,8 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (51,8 g, 204 mmol) y acetato potásico (16,01 g, 163 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta, se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) sólido (1,492 g, 2,039 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (5:1) para dar el compuesto del título en bruto (8,7 g, 27,3 mmol, rendimiento del 66,8 %) en forma de un aceite de color amarillo.

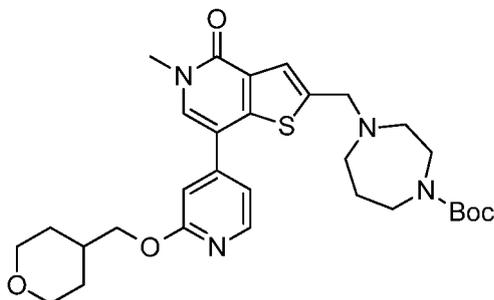
CLEM MH<sup>+</sup> = 238 coherente con hidrólisis en ácido borónico en condiciones de CLEM. RMN <sup>1</sup>H coherente con el producto deseado, pero muestra impurezas relacionadas con pinacol significativas.

**Purificación final:**

El material en bruto de la etapa anterior se cargó en una columna de gel de sílice (tamaño de malla 200-300) y se eluyó con éter de petróleo/EtOAc (15:1 a 5:1). Las fracciones adecuadas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (5,2 g, 15,96 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de cristales de color blanco.

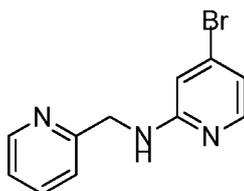
CLEM MH<sup>+</sup> = 238 coherente con hidrólisis en ácido borónico en condiciones de CLEM.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ -ppm 8,21 (1H, d), 7,14 (1H, d), 6,98 (1H, s), 4,14 (2H, d), 3,86 (2H, m), 3,29 (2H, m), 2,00 (1H, m), 1,61 (2H, m), 1,27 (12H, s y 2H, m).

**Intermedio 125: 4-((5-metil-4-oxo-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo**

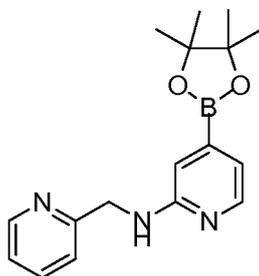
5 A una solución de 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 123) (500 mg, 1,096 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil 1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermedio 124) (350 mg, 1,096 mmol), carbonato potásico (303 mg, 2,191 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) (127 mg, 0,110 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La DMF se retiró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (20-1) para dar el compuesto del título (488 mg, 0,858 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

10 CLEM: MH<sup>+</sup>= 569, pureza 85 %.

**Intermedio 126: 4-bromo-N-(piridin-2-ilmetil)piridin-2-amina**

15 A una solución de 4-bromo-2-fluoropiridina (3,58 g, 20,34 mmol) en NMP (17 ml) se añadió piridin-2-ilmetanamina (2 g, 18,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h, después se enfrió a ta y se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (6 g, 3,25 mmol, rendimiento del 17,56 %) en forma de un aceite de color amarillo (que contenía NMP), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 CLEM: MH<sup>+</sup>= 264.

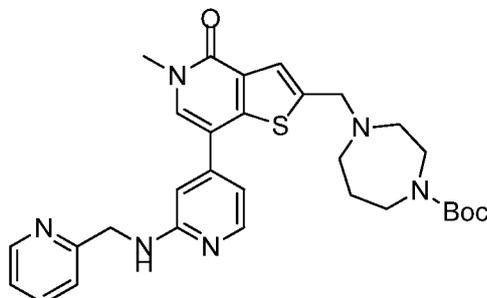
**Intermedio 127: N-(piridin-2-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina**

25 A una suspensión de 4-bromo-N-(piridin-2-ilmetil)piridin-2-amina en bruto (Intermedio 126) (5,8 g, 3,07 mmol), 4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,90 g, 15,37 mmol) y acetato potásico (0,905 g, 9,22 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a ta, se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-DCM (0,251 g, 0,307 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía combi-flash sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc/petróleo (0-100 % durante 40 min, 100 % durante 40 min) para dar un producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. El sólido se purificó adicionalmente mediante recristalización con éter/hexano (1:30, 1 ml/30 ml) para dar el compuesto del título (700 mg, 2,249 mmol, rendimiento del 73,2 %) en forma de un sólido de color pardo.

30 CLEM: la m/z 230 indica hidrólisis del éster de boronato en condiciones de CLEM.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-ppm 8,56 (1H, d), 8,14 (1H, d), 7,61 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,17 (1H, t), 6,89 (2H, m), 6,67

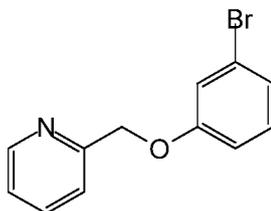
(1H, s a), 4,69 (2H, d), 1,31 (12H, s).

**Intermedio 128: 4-((5-metil-4-oxo-7-(2-((piridin-2-ilmetil)amino)piridin-4-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo**



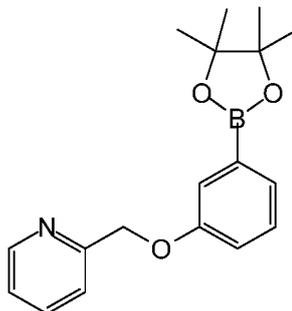
- 5 A una suspensión de 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 123) (250 mg, 0,548 mmol), *N*-(piridin-2-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (Intermedio 127) (256 mg, 0,822 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (535 mg, 1,643 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) agitada a ta, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (63,3 mg, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 20 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. Se añadió DCM (50 ml) al residuo, que después se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía combi-flash sobre gel de sílice (4 g) eluyendo con MeOH/DCM (0-10 % durante 20 min, 10 % durante 10 min) para dar el compuesto del título (280 mg, 0,499 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un cristal de color pardo.
- 10 CLEM: MH<sup>+</sup> = 561.

15 **Intermedio 129: 2-((3-bromofenoxi)metil)piridina**



- A una solución de piridin-2-ilmetanol (5 g, 45,8 mmol) y Et<sub>3</sub>N (19,16 ml, 137 mmol) en DCM seco (50 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (10,50 g, 92 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se interrumpió con agua (30 ml), después se repartió entre DCM (100 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar metanosulfonato de piridin-2-ilmetilo (8,57 g, rendimiento teórico: 100 %) en forma de un aceite de color naranja, que se usó en bruto en la siguiente reacción. A una suspensión de 3-bromofenol (7,93 g, 45,8 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19,00 g, 137 mmol) en MeCN (200 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución de metanosulfonato de piridin-2-ilmetilo (8,57 g, 45,8 mmol) en MeCN (30 ml).
- 20
- 25

- La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se interrumpió con agua (100 ml), después se repartió entre DCM (500 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:2) para dar el compuesto del título (9 g, 32,4 mmol, rendimiento del 70,7 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 30 CLEM: MH<sup>+</sup> = 264/266

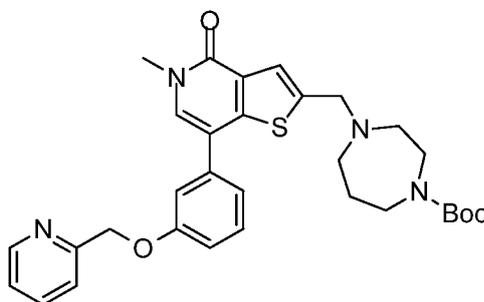
**Intermedio 130: 2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)piridina**

5 A una suspensión de 2-((3-bromofenoxi)metil)piridina (Intermedio 129) (4,0 g, 15,14 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (19,23 g, 76 mmol) y acetato potásico (4,46 g, 45,4 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a ta se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-DCM (1,237 g, 1,514 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró.

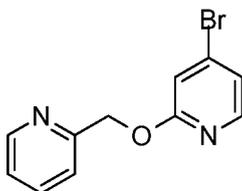
10 El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía combi-flash sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc/petróleo (0-20 % durante 20 min, 20 % durante 20 min) para dar el compuesto del título (5,2 g, 13,37 mmol, rendimiento del 88 %, pureza: 80 % (RMN)) en forma de un aceite de color amarillo.

CLEM MH<sup>+</sup> = 312.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-ppm 8,60 (1H, d), 7,75 (1H, m), 7,58 (1H, dt), 7,50 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,28 (2H, m), 7,09 (1H, d), 5,25 (2H, s), 1,33 (12H, s).

**Intermedio 131: 4-((5-metil-4-oxo-7-(3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo**

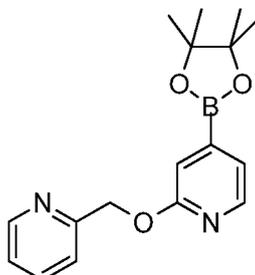
El compuesto del título se preparó a partir de los Intermedios 123 y 130 usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio 128. Cristal de color pardo (280 mg, 0,499 mmol, rendimiento del 91 %). CLEM: MH<sup>+</sup>= 561.

**Intermedio 132: 4-bromo-2-(piridin-2-ilmetoxi)piridina**

25 Se añadió en porciones hidruro sódico, suspensión al 60 % en aceite mineral, (1,76 g, 44 mmol) durante 5 min a una solución agitada de piridin-2-ilmetanol (4,37 g, 40,0 mmol) en THF seco (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición completa, la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Se añadió lentamente una solución de 4-bromo-2-cloropiridina (3,85 g, 20 mmol) en THF seco (20 ml). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 horas. La mezcla de reacción se interrumpió con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml). La solución se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía combi-flash sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con

EtOAc/petróleo (0-50 % durante 30 min, 50 % durante 10 min) para dar el compuesto del título (1,70 g, 6,41 mmol, rendimiento del 32,1 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.  
 CLEM:  $MH^+ = 265/267$

**Intermedio 133: 2-(piridin-2-ilmetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**



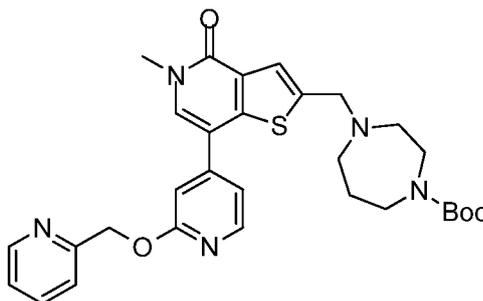
5

El compuesto del título se preparó a partir Intermedio 132 usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio 130. Aceite de color pardo (2,5 g, 5,61 mmol, rendimiento del 87 %, pureza de 70 % según RMN  $^1H$ ).

CLEM: la m/z 231 indica hidrólisis del éster de boronato en condiciones de CLEM.

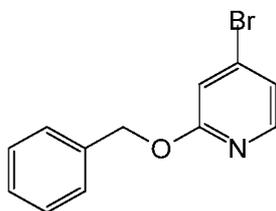
10 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ -ppm 8,61 (1H, d), 8,17 (1H, d), 7,69 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,25 (3H, m), 5,54 (2H, s), 1,36 (12H, s).

**Intermedio 134: 4-((5-metil-4-oxo-7-(2-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-4-il)-4,5-dihidrotienof[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo**

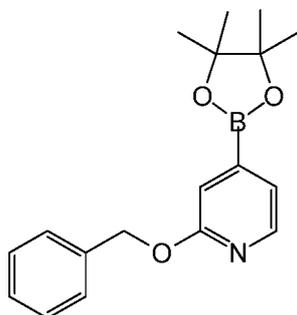


15 El compuesto del título se preparó a partir de los Intermedios 123 y 133 usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio 128. Cristal de color pardo (360 mg, 0,449 mmol, rendimiento del 68 %, ~70 % puro según RMN).  
 CLEM:  $MH^+ = 562$ .

**Intermedio 135: 2-(Benciloxi)-4-bromopiridina**

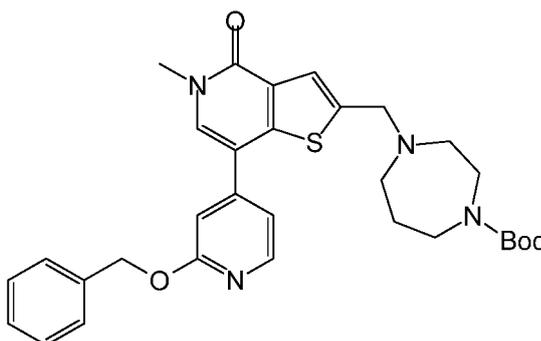


20 A una solución de fenilmetanol (2,248 g, 20,79 mmol) en THF (100 ml), se añadió NaH (60 % p/p) (0,914 g, 22,86 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. Se añadió gota a gota 4-bromo-2-cloropiridina (2 g, 10,39 mmol) en THF (50 ml) en la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía Combi-Flash en una columna de sílice (24 g) y se eluyó con EtOAc/petróleo (0-100 % durante 10 min, 100 % durante 5 min). Las fracciones adecuadas se evaporaron para dar el compuesto del título (1,272 g, 4,82 mmol, rendimiento del 46,3 %) en forma de un aceite de color blanco.  
 25 CLEM:  $MH^+ = 264/266$ .

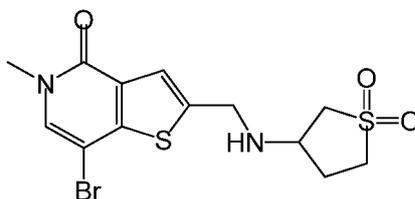
**Intermedio 136: 2-(benciloxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**

El compuesto del título se preparó a partir Intermedio 135 usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio 130. Aceite de color claro (850 mg, 2,73 mmol, rendimiento del 65,6 %).

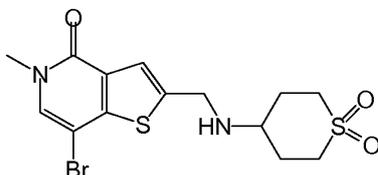
- 5 CLEM: la m/z 230 indica hidrólisis del éster de boronato en condiciones de CLEM.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-ppm 8,19 (1H, d), 7,45 (2H, d), 7,38 (2H, m), 7,30 (1H, d), 7,20 (2H, m), 5,39 (2H, s), 1,36 (12H, s).

**Intermedio 137: 4-((7-(2-(benciloxi)piridin-4-il)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo**

- 10 El compuesto del título se preparó a partir de los Intermedios 123 y 136 usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio 128. Cristal de color pardo (340 mg, 0,606 mmol, rendimiento del 92 %).  
 CLEM: MH<sup>+</sup>= 561.

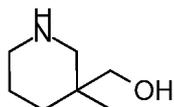
**Intermedio 138: 7-bromo-2-(((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

- 15 Una mezcla de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 3) (250 mg, 0,919 mmol), 1,1-dióxido de 3-aminotetrahidrotiofeno (199 mg, 1,470 mmol) en MeOH (3,5 ml) y ácido acético (0,35 ml) se dejó en agitación durante 3 h a 50 °C. Se añadió el complejo de 2-picolina-borano (108 mg, 1,011 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h más. La solución se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (40 ml) y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-4 % en DCM. Las fracciones adecuadas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (340 mg, 0,87 mmol, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 20 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,50 min, MH<sup>+</sup> = 391/393.
- 25

**Intermedio 139: 7-bromo-2-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

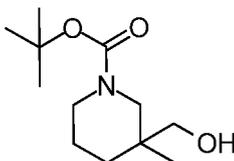
5 Una mezcla de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 3) (250 mg, 0,919 mmol) y 1,1-dióxido de 4-aminotetrahydro-2H-tiopirano (200 mg, 1,340 mmol) en MeOH (3,5 ml) y ácido acético (0,35 ml) se dejó en agitación a 50 °C durante 4 h. Después de este periodo, se añadió el complejo de 2-picolina-borano (108 mg, 1,011 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 h más. Los componentes volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (40 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de una fritta hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-4 % en DCM.

Las fracciones adecuadas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (210 mg, 0,52 mmol, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,47 min, MH<sup>+</sup> = 405/407.

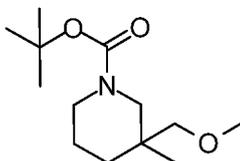
15 **Intermedio 140: (3-metilpiperidin-3-il)metanol**

A una solución de ácido 3-metilpiperidin-3-carboxílico (600 mg, 4,19 mmol) en THF (30 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (318 mg, 8,38 mmol) en THF (30 ml).

20 La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche después se combinó con una mezcla de reacción separada (realizada a una escala de 100 mg). Las mezclas combinadas se filtraron a través de una torta de Celite y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (300 mg, 2,090 mmol, rendimiento del 49,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.  
CLEM: MH<sup>+</sup> = 130.

**Intermedio 141: 3-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

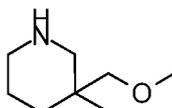
25 Una solución de (3-metilpiperidin-3-il)metanol (Intermedio 140) (300 mg, 2,322 mmol), (Boc)<sub>2</sub>O (0,647 ml, 2,79 mmol) y trietilamina (0,971 ml, 6,97 mmol) en DCM (20 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante una noche. La mezcla de reacción se interrumpió con HCl 1 M (5 ml). La fase de agua se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en bruto (300 mg, 1,047 mmol, rendimiento del 45,1 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
30 CLEM: m/z = 174 [(M-55)H<sup>+</sup>], coherente con pérdida del grupo *terc*-butilo.

**Intermedio 142: 3-(metoximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 3-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 141) (300 mg, 1,308 mmol) y NaH (60 % p/p) (105 mg, 2,62 mmol) en DMF (5 ml) agitada en el tubo cerrado herméticamente a ta durante 1 h, se añadió yoduro de metilo (0,818 ml, 13,08mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío para dar el producto en bruto.

- 5 El producto en bruto se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (2 ml). La fase orgánica se evaporó para dar el compuesto del título en bruto (300 mg, 0,986 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
CLEM: m/z = 188 [(M-55)H<sup>+</sup>], coherente con pérdida del grupo *tert*-butilo.

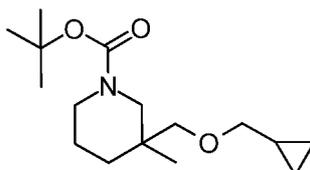
**Intermedio 143: 3-(metoximetil)-3-metilpiperidina**



- 10 Una solución de 3-(metoximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 142) (300 mg, 1,233 mmol) y TFA (2 ml, 26,0 mmol) en DCM (10 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante 1 h.

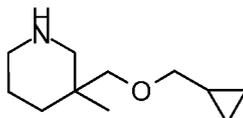
- 15 El disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en bruto (200 mg, 1,117 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
CLEM: MH<sup>+</sup>= 144.

**Intermedio 144: 3-((ciclopropilmetoxi)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



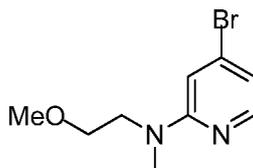
- 20 El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 141 y (bromometil)ciclopropano usando un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 142. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (5/1) para dar el compuesto del título (320 mg, 0,903 mmol, rendimiento del 71,4 %) en forma de un sólido de color amarillo.  
CLEM: m/z = 228 [(M-55)H<sup>+</sup>], coherente con pérdida del grupo *tert*-butilo.

**Intermedio 145: 3-((ciclopropilmetoxi)metil)-3-metilpiperidina**



- 25 El compuesto del título se preparó a partir Intermedio 144 usando un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 143. Sólido en bruto de color amarillo (150 mg, 0,655 mmol, rendimiento del 58 %).  
CLEM: MH<sup>+</sup>= 184.

**Intermedio 146: 4-bromo-N-(2-metoxietil)-N-metilpiridin-2-amina**



- 30 Una mezcla de 4-bromo-2-cloropiridina (4,35 g, 2,5 ml, 22,6 mmol) y 2-metoxi-N-metiletanamina (6,09 g, 7,5 ml, 68,3 mmol) se calentó en un microondas a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución se diluyó con tolueno (20 ml) y el disolvente se evaporó, después se evaporó de nuevo en tolueno (x2). El residuo se sometió a cromatografía [acetato de etilo al 20-50 %/hexano] para dar el compuesto del

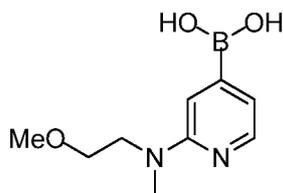
título, 4-bromo-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilpiridin-2-amina (500 mg, 2,040 mmol, rendimiento del 9,02 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-ppm 7,93 (1H, d), 6,64 (2H, m), 3,70 (2H, t), 3,53 (2H, t), 3,32 (3H, s), 3,07 (3H, s).

5 También se obtuvo 2-cloro-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilpiridin-4-amina (3,25 g, 16,20 mmol, rendimiento del 71,7 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-ppm 7,95 (1H, d), 6,52 (1H, d), 6,42 (1H, dd), 3,51 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,02 (3H, s).

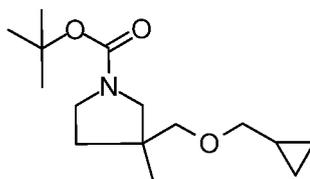
**Intermedio 147: ácido (2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)borónico**



10 Una mezcla de 4-bromo-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilpiridin-2-amina (Intermedio 146) (209 mg, 0,853 mmol), acetato potásico (335 mg, 3,41 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (1083 mg, 4,26 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (62,4 mg, 0,085 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se calentó en el microondas a 110 °C durante 30 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y la solución se filtró a través de Celite. El filtrado se secó y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite en bruto de color negro. No se intentó ninguna purificación adicional y este material se usó en bruto en la siguiente etapa (asumido rendimiento cuantitativo).

15 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,34 min, MH<sup>+</sup> = 211.

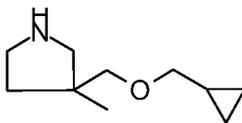
**Intermedio 148: 3-((ciclopropilmetoxi)metil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



20 El compuesto del título se preparó a partir 3-((hidroximetoxi)metil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y (bromometil)ciclopropano usando un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 142 con calentamiento a 60 °C. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (5/1) para dar el compuesto del título (185 mg, 0,687 mmol, rendimiento del 73,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

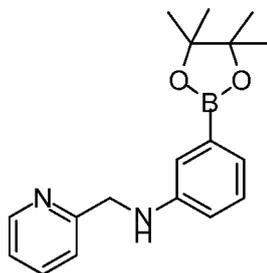
CLEM: m/z = 214 [(M-56)H<sup>+</sup>], coherente con pérdida del grupo *tert*-butilo.

**Intermedio 149: 3-((ciclopropilmetoxi)metil)-3-metilpirrolidina**

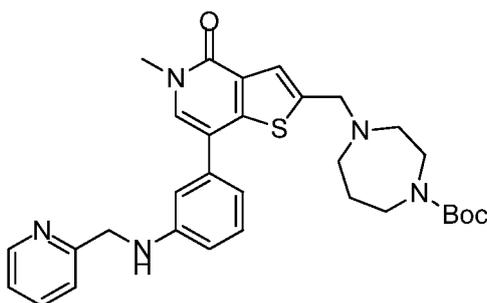


25 A una solución de 3-((ciclopropilmetoxi)metil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 148) (180 mg, 0,668 mmol) en DCM (10 ml) agitada al aire a temperatura ambiente se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (762 mg, 6,68 mmol) en una carga durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y DCM (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (20:1) para dar el compuesto del título (105 mg, 0,620 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

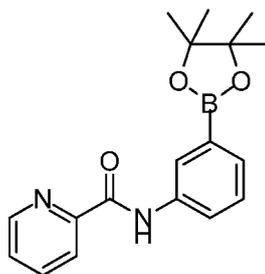
30 CLEM: MH<sup>+</sup> = 170.

**Intermedio 150: *N*-(piridin-2-ilmetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina**

5 A 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3 g, 13,69 mmol) y picolinaldehído (1,540 g, 14,38 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió AcOH (1 gota) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (4,30 g, 68,5 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se extrajo con EtOAc (500 ml) y agua (500 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), después se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir un sólido en bruto. El producto en bruto se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/EtOAc (1/1).  
 10 Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (2,6 g, 7,21 mmol, rendimiento del 52,6 %) en forma de un aceite incoloro.  
 CLEM: MH<sup>+</sup> = 311.

**Intermedio 151: 4-((5-metil-4-oxo-7-(3-((piridin-2-ilmetil)amino)fenil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**

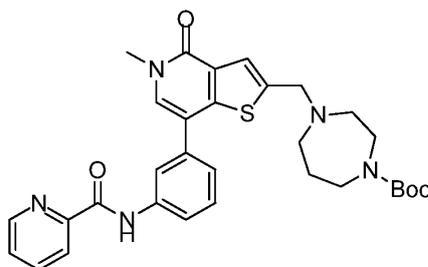
15 Una mezcla de *N*-(piridin-2-ilmetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (Intermedio 150) (255 mg, 0,822 mmol), 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 123) (250 mg, 0,548 mmol) y carbonato potásico (151 mg, 1,096 mmol) en una solución de 1,4-dioxano (50 ml) y agua (12,50 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> y se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (63,3 mg, 0,055 mmol). La reacción se calentó s reflujo durante 3 h, después se concentró. Los residuos se repartieron entre  
 20 DCM (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), después se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir un sólido en bruto. El producto en bruto se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM/MeOH (10/1). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (320 mg, 0,412 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color naranja.  
 25 CLEM: MH<sup>+</sup>= 560.

**Intermedio 152: *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)picolinamida**

Una mezcla de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2 g, 9,13 mmol), ácido picolínico (1,349 g, 10,95 mmol), DIPEA (4,78 ml, 27,4 mmol) y HATU (4,51 g, 11,87 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante una noche a ta.

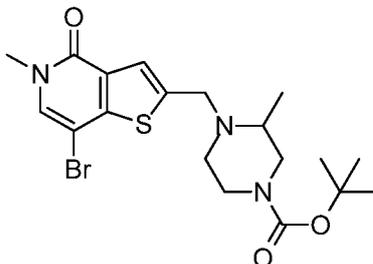
5 La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir un sólido en bruto. El producto en bruto se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/EtOAc (10/1). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (2,0 g, 6,17 mmol, rendimiento del 67,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: MH<sup>+</sup> = 325.

**Intermedio 153:** 4-((5-metil-4-oxo-7-(3-(picolinamido)fenil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo



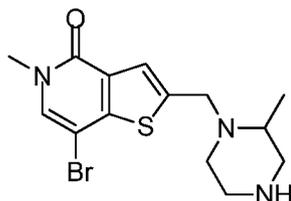
10 El compuesto del título se preparó a partir 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 123) y *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)picolinamida (Intermedio 152) usando un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 151. Sólido de color naranja (120 mg, 0,149 mmol, rendimiento del 27,1 %). CLEM: MH<sup>+</sup> = 574.

**Intermedio 154:** 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

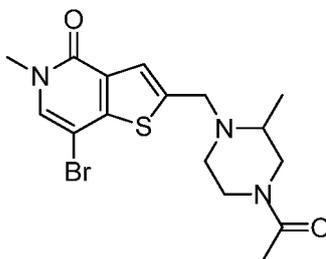


15 Una mezcla de 7-bromo-2-(bromometil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona en bruto (para una preparación de ejemplo véase el Intermedio 53) (300 mg, 50 % p/p, 0,445 mmol), 3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (178 mg, 0,890 mmol) y carbonato potásico (123 mg, 0,890 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 4 h a ta. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH para dar el compuesto del título en bruto (400 mg) en forma de un sólido incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: MH<sup>+</sup> = 456/458.

**Intermedio 155:** 7-bromo-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

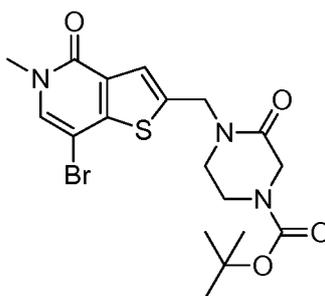


25 Una mezcla de 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (Intermedio 154) (400 mg) y TFA (1,5 ml) en DCM se agitó durante 16 h. El disolvente se retiró para dar la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título (260 mg, 82 % p/p) en forma de un aceite de color naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: MH<sup>+</sup> = 356/358.

**Intermedio 156: 2-((4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-7-bromo-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

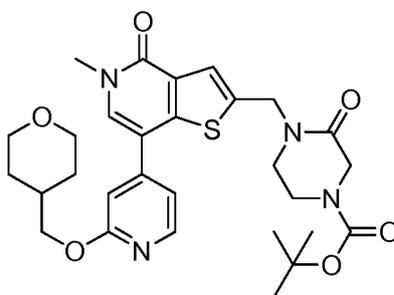
5 A 7-bromo-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona en bruto (Intermedio 155) (260 mg, 82 % p/p, 0,598 mmol) y trietilamina (0,250 ml, 1,795 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió anhídrido acético (122 mg, 1,197 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (20:1) para dar el compuesto del título (310 mg, 46 % p/p) en forma de un aceite incoloro, que se usó en bruto en la siguiente etapa. CLEM: MH<sup>+</sup> = 398/400.

10 **Intermedio 157: 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



15 A una solución de 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (521 mg, 2,60 mmol) en THF (50 ml) se añadió hidruro sódico (167 mg, 6,94 mmol), la mezcla se agitó durante 1 h a ta, después se añadió 7-bromo-2-(bromometil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona en bruto (para una preparación de ejemplo véase el Intermedio 53) (900 mg, 65 % p/p, 1,736 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a ta. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (50/1) para dar el compuesto del título (417 mg, 0,786 mmol, rendimiento del 45,3 %). CLEM: m/z = 400/402 [(M-56)H<sup>+</sup>], coherente con pérdida del grupo *terc*-butilo.

20 **Intermedio 158: 4-((5-metil-4-oxo-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

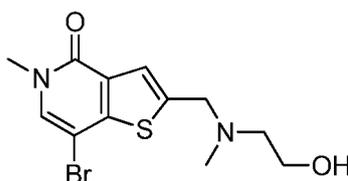


25 A una solución de 4-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 157) (600 mg, 1,315 mmol) en 1,4-dioxano (42 ml) se añadió 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermedio 124) (630 mg, 1,972 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (76 mg, 0,066 mmol). La reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de carbonato de cesio (857 mg, 2,63 mmol) y agua (10,50 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche.

Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta. La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (120 ml) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para dar el compuesto del título (750 mg, 0,791 mmol, rendimiento del 60,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

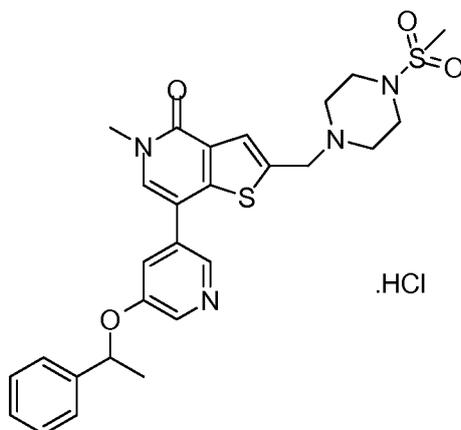
CLEM: MH<sup>+</sup>= 569.

**Intermedio 159: 7-bromo-2-(((2-hidroxietyl)(metil)amino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



Una suspensión de 7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 3) (1 g, 3,67 mmol) y 2-(metilamino)etanol (0,590 ml, 7,35 mmol) se calentó a 50 °C durante 4 h. Se añadió complejo de picolina borano (0,444 g, 4,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 18 h más (solvatación conseguida). Los componentes volátiles se retiraron al vacío y se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (40 ml) al residuo (se desprendió gas). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-4 %/DCM. Las fracciones adecuadas se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (550 mg, 1,66 mmol, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,45 min, MH<sup>+</sup> = 331/333.

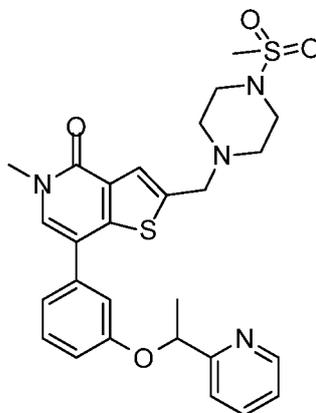
**Ejemplo 1: clorhidrato de 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-feniletoksi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



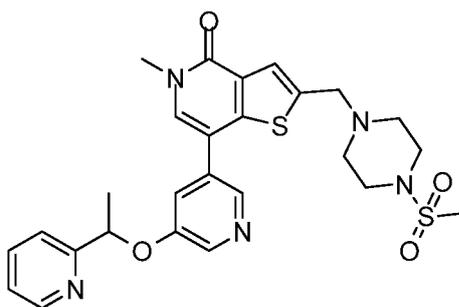
Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 105 mg, 0,25 mmol), ácido (5-(1-feniletoksi)piridin-3-il)borónico (para una preparación véase el Intermedio 5, 91 mg, 0,375 mmol), carbonato potásico (104 mg, 0,75 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (18 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos.

La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano. El producto se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y la solución se trató con cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico (0,5 ml). La suspensión resultante se diluyó con éter dietílico (~10 ml). El sólido se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar el producto, clorhidrato de 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-feniletoksi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (31 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 21,56 %) en forma de un sólido incoloro.

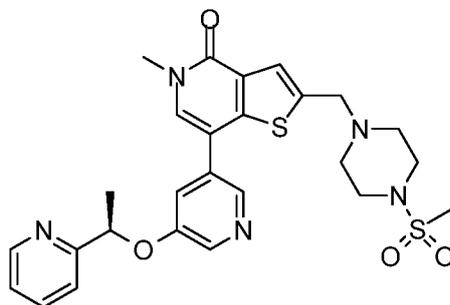
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,82 min, MH<sup>+</sup>= 539.

**Ejemplo 2: 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

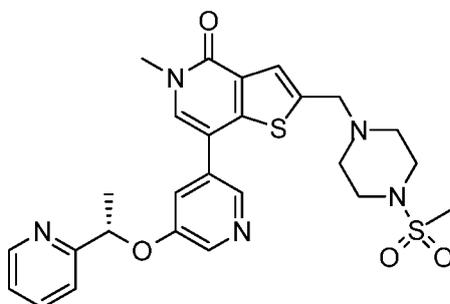
- 5 A una solución agitada de 7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Ejemplo 10, 100 mg, 0,231 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (96 mg, 0,692 mmol), seguido de bromhidrato de 2-(1-bromoetil)piridina (73,9 mg, 0,277 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 17 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (25 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano para dar un aceite de color amarillo pálido, que se trituró con éter dietílico para dar un sólido de color amarillo claro, que se purificó de nuevo mediante MDAP para dar un aceite incoloro y transparente, que se trituró con éter dietílico para dar un sólido de color blanquecino, 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (24 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 19,32 %).
- 10 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,75 min, MH<sup>+</sup> = 539.

**Ejemplo 3: (±)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

- 20 En un vial para microondas se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 500,0 mg, 1,189 mmol), carbonato potásico (492,7 mg, 3,56 mmol) y PEPSI-IPr (84,3 mg, 0,124 mmol), seguido de ácido (±)-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)borónico (para una preparación véase el Intermedio 6, 405 mg, 1,659 mmol) en isopropanol (10 ml) y agua (4 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó con agitación a 110 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (80 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron de nuevo con agua (50 ml), se filtraron a través de un cartucho equipado con una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-20 % en diclorometano. Las fracciones requeridas se combinaron y evaporaron al vacío para dar un residuo que todavía era impuro. El residuo se purificó de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-70 % (solución de metanol al 20 % en diclorometano) en acetato de etilo. Las fracciones requeridas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el producto deseado (±)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (193,1 mg, 0,358 mmol, rendimiento del 30,1 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.
- 30 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,62 min, MH<sup>+</sup> = 540.

**Ejemplo 3A: (R)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

y

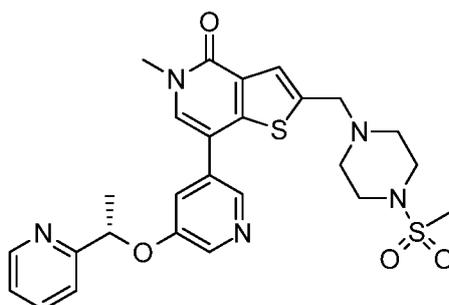
5 **Ejemplo 3B: (S)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

10 Una muestra de 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Ejemplo 3) se separó en sus componentes enantioméricos mediante HPLC preparativa quiral para dar los compuestos del título de la siguiente manera:

se disolvieron 190 mg de racemato a una tasa de 5 mg por 0,5 ml de EtOH y se inyectaron porciones de 0,5 ml en una columna Chiralpak IB de 2 cm x 25 cm. La columna se eluyó con EtOH al 30 % (+0,2 % de isopropilamina)/Heptano, caudal = 20 ml/min, longitud de onda 260 nm. Las fracciones adecuadas se combinaron, se concentraron, se disolvieron de nuevo en DCM y se concentraron de nuevo para dar los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

15 Ejemplo 3A: 72 mg. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,64 min, MH<sup>+</sup>= 540. Pureza enantiomérica según HPLC quiral = >99 % e.e.

Ejemplo 3B: 73 mg. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,63 min, MH<sup>+</sup>= 540. Pureza enantiomérica según HPLC quiral = 97 % e.e.

20 **Ejemplo 3B: (S)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona****Preparación alternativa**

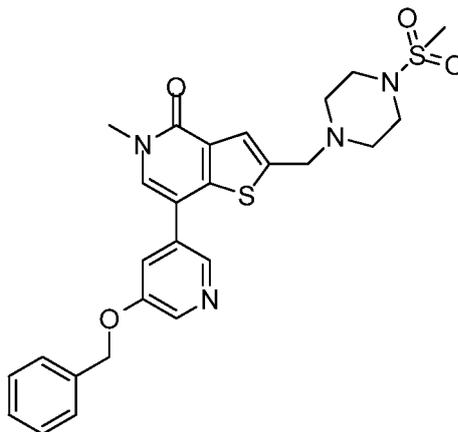
En un vial para microondas se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-

4(5*H*)-ona (Intermedio 69) (161,5 mg, 0,384 mmol), carbonato potásico (161,2 mg, 1,166 mmol), dicloruro de [1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenil)-imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI-IPr) (28,4 mg, 0,042 mmol), seguido de ácido (*S*)-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)borónico (Intermedio 90) (131 mg, 0,537 mmol) (662 mg del material en bruto que contenía teóricamente un máximo de 131 mg, 0,537 mmol del ácido borónico requerido) en isopropanol (2,5 ml) y agua (1 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó con agitación a 110 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un cartucho equipado con una fritada hidrófoba y se evaporaron al vacío. El residuo se cargó en DCM (~10 ml) en un cartucho de sílice SNAP de 25 g y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida Biotage SP4, eluyendo con un gradiente de 0-70 % (solución al 20 % de MeOH en DCM) en EtOAc. Las fracciones requeridas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el producto deseado pero todavía con una impureza significativa. El residuo se disolvió de nuevo en diclorometano (~5 ml), se cargó en un cartucho de sílice SNAP de 25 g y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida Biotage SP4, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM. Las fracciones requeridas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el producto deseado en forma de una goma de color amarillo pero todavía con una impureza presente.

El residuo se disolvió en MeCN (aprox. 2 ml) y un sólido se cristalizó desde la solución. El licor madre se retiró mediante una pipeta del sólido y el sólido se lavó con MeCN (3 x 0,5 ml). Los licores madre combinados se evaporaron en una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título (83,4 mg, 0,155 mmol, rendimiento del 40,2 %)

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,63 min, MH<sup>+</sup> = 540.  
Pureza = >95 %  
Pureza enantiomérica según HPLC quiral = >88 % e.e.

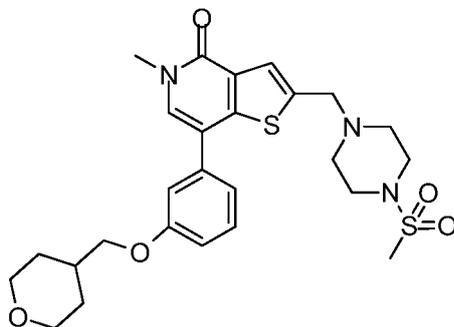
**Ejemplo 4: 7-(5-(benciloxi)piridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona**



Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 100 mg, 0,24 mmol), ácido (5-(benciloxi)piridin-3-il)borónico (para una preparación véase el Intermedio 9, 109 mg, 0,48 mmol), carbonato potásico (164 mg, 1,19 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (17 mg, 6 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos.

La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2-6 % en diclorometano para dar 7-(5-(benciloxi)piridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (36 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 28,8 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

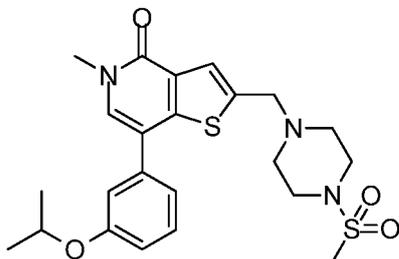
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,81 min, MH<sup>+</sup> = 525.

**Ejemplo 5: 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 A una solución de 7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Ejemplo 10, 17 mg, 0,039 mmol) y 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (21,06 mg, 0,118 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió carbonato potásico (16,26 mg, 0,118 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 horas, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío.

10 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2-10 % en diclorometano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (13 mg, 0,025 mmol, 65 %).

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,80 min, MH<sup>+</sup> = 532.

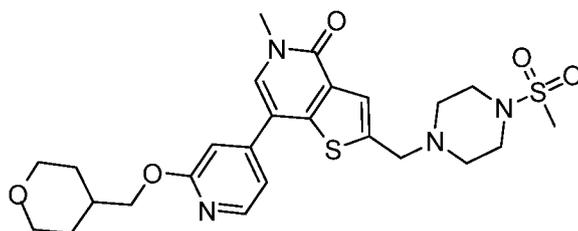
**Ejemplo 6: 7-(3-isopropoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

15 A una solución de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 100 mg, 0,238 mmol) y ácido (3-isopropoxifenil)borónico (64,2 mg, 0,357 mmol) en isopropanol (5 ml) se añadieron sucesivamente una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,595 ml, 1,189 mmol) y PEPPSI-IPr (16,16 mg, 0,024 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C en el microondas durante 30 minutos, momento en el que la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 10 - 60 % en diclorometano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 7-(3-isopropoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (57 mg, 0,12 mmol, 50 %) en forma de un aceite incoloro.

20

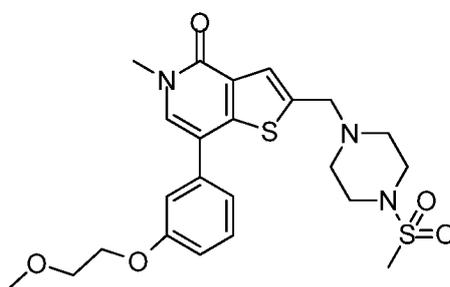
25

CLEM (2 min, pH alto): Tr = 1,12 min, MH<sup>+</sup> = 476.

**Ejemplo 7: 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

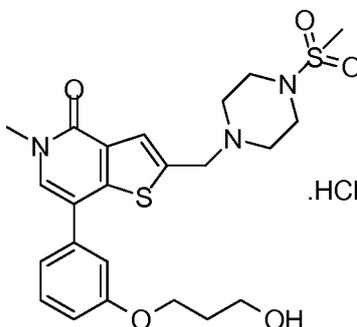
Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 424 mg, 1 mmol), clorhidrato de 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (para una preparación véase el Intermedio 11, 359 mg, 1 mmol) y carbonato potásico (697 mg, 5,04 mmol) en tolueno (10 ml) y etanol (10 ml) se desgasificó y el recipiente se cargó de nuevo con nitrógeno. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (14 mg, 2 % mol) y la mezcla se agitó a 80 °C, en una atmósfera de nitrógeno, durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La mezcla se filtró a través de Celite. El disolvente se evaporó del filtrado y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2 % en diclorometano para dar un producto impuro, que se purificó de nuevo mediante MDAP para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (140 mg, 0,263 mmol, rendimiento del 26,1 %) en forma de un sólido incoloro.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,71 min, MH<sup>+</sup> = 533.

**Ejemplo 8: 7-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



A una solución de 7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Ejemplo 10, 24 mg, 0,055 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (23,08 mg, 0,166 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió carbonato potásico (22,95 mg, 0,166 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 12 horas, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar 7-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (22 mg, 0,045 mmol, 81 %) en forma de un aceite incoloro.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,70 min, MH<sup>+</sup> = 492.

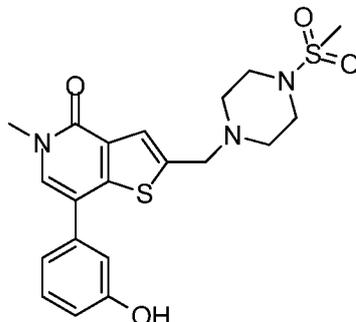
**Ejemplo 9: clorhidrato de 7-(3-(3-hidroxiopropoxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



Una mezcla de 7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Ejemplo 10, 60 mg, 0,14 mmol), carbonato potásico (57 mg, 0,41 mmol) y 3-bromopropan-1-ol (20 mg, 13 µl, 0,14 mmol) en DMF seca (3 ml) se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (15 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano. El producto se purificó de nuevo mediante MDAP. El producto se disolvió en acetato de etilo (0,5 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico (0,25 ml). Se añadió éter dietílico (5 ml), el precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar clorhidrato de 7-(3-(3-hidroxiopropoxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-

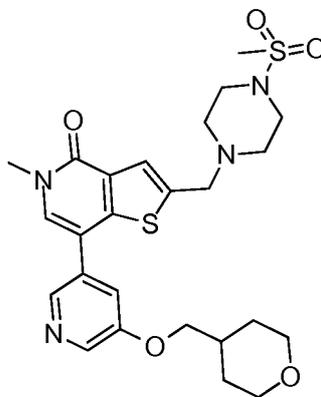
c]piridin-4(5*H*)-ona (11 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 15,05 %) en forma de un sólido incoloro.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,65 min, MH<sup>+</sup>= 492.

**Ejemplo 10: 7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona**



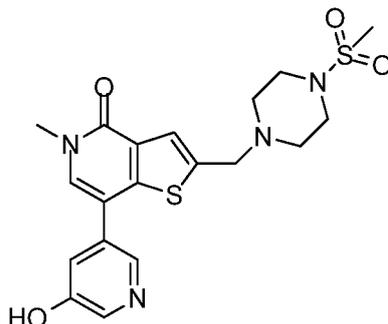
- 5 Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 400 mg, 1,0 mmol), ácido (3-hidroxifenil)borónico (166 mg, 1,2 mmol), carbonato potásico (415 mg, 3,0 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (35 mg, 5 % mol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y agua (1 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2-5 % en diclorometano y el producto se trituró con éter dietílico para dar 7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (400 mg, 0,923 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,61 min, MH<sup>+</sup>= 434.

15 **Ejemplo 11: 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona**

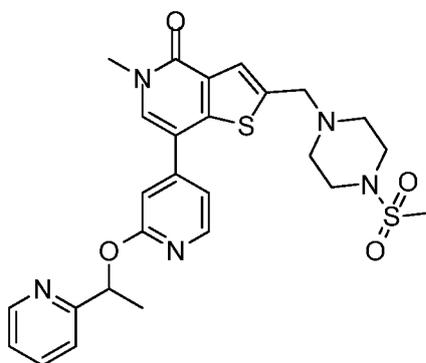


- 20 En un vial de reacción de microondas se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 105 mg, 0,25 mmol), seguido de carbonato potásico (104 mg, 0,750 mmol), PEPPSI-IPr (16,99 mg, 0,025 mmol) y ácido (5-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)borónico (89 mg, 0,375 mmol) en una solución de isopropanol (3 ml) y agua (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 30 minutos en un microondas. La reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano para dar un producto impuro. El material se purificó de nuevo mediante MDAP para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (30,3 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 22,75 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
- 25 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,61 min, MH<sup>+</sup>= 533.

30

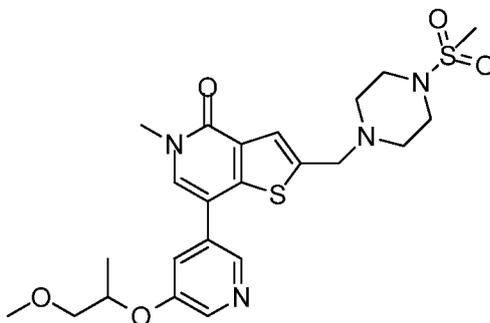
**Ejemplo 12: 7-(5-hidroxipiridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 170 mg, 0,404 mmol), ácido (5-hidroxipiridin-3-il)borónico (399 mg, 2,87 mmol), carbonato potásico (279 mg, 2,022 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (17 mg, 0,024 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) y agua (1 ml) se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 7-(5-hidroxipiridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (14 mg, 0,032 mmol, 8 %) en forma de un sólido de color blanco.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,42 min, MH<sup>+</sup> = 435.

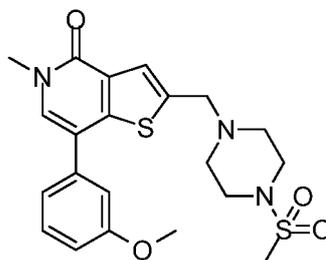
**Ejemplo 13: 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

En un vial de reacción de microondas se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (105 mg, 0,25 mmol) (para una preparación véase el Intermedio 69, 105 mg, 0,25 mmol), carbonato potásico (104 mg, 0,750 mmol), ácido (2-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-4-il)borónico (para una preparación véase el Intermedio 16, 92 mg, 0,377 mmol) y PEPPSI-IPr (16,99 mg, 0,025 mmol) en una solución de isopropanol (3 ml) y agua (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 30 minutos en un microondas. La reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color pardo oscuro. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano para dar un producto, que se purificó de nuevo mediante MDAP. El producto se trituró con éter dietílico para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (15 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 11,12 %) en forma de un sólido de color blanco.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,57 min, MH<sup>+</sup> = 540.

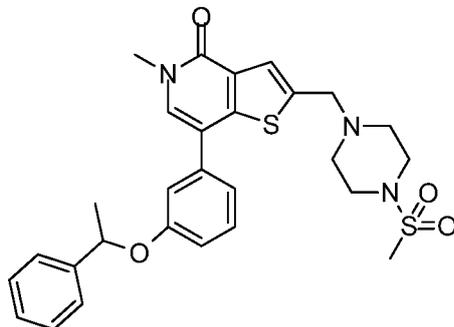
30

**Ejemplo 14: 7-(5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

- 5 Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 118 mg, 0,282 mmol), ácido (5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-3-il)borónico (para una preparación véase el Intermedio 18, 66,1 mg, 0,313 mmol), carbonato potásico (130 mg, 0,939 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (21,97 mg, 0,031 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la solución se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 2-10 % en diclorometano para dar 7-(5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (33 mg, 0,065 mmol, 21 %) en forma de un sólido de color pardo claro.
- 10 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,61 min, MH<sup>+</sup> = 507.

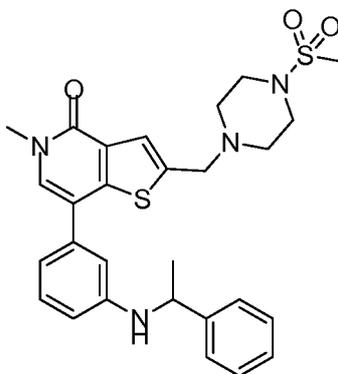
**Ejemplo 15: 7-(3-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

- 15 En un vial de reacción de microondas se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 70 mg, 0,167 mmol), ácido (3-metoxifenil)borónico (30,4 mg, 0,200 mmol), carbonato potásico (55,2 mg, 0,400 mmol), isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). Se añadió PEPSI-IPr (34 mg, 0,050 mmol) a la reacción.
- 20 El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después de enfriar, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y diclorometano (15 ml) y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano para dar un sólido de color naranja que se purificó de nuevo mediante MDAP para dar 7-(3-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (5 mg, 0,01 mmol, 6 %) en forma de un aceite incoloro.
- 25 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,74 min, MH<sup>+</sup> = 448.

**Ejemplo 16: 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(1-feniletoksi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

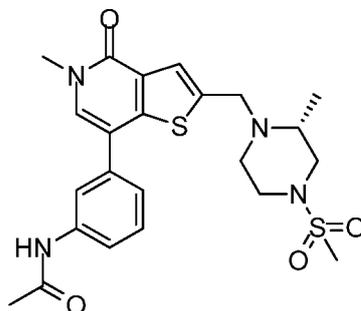
5 A una solución de 7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Ejemplo 10, 22 mg, 0,051 mmol) y (1-bromoetil)benceno (28,2 mg, 0,152 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió carbonato potásico (21,04 mg, 0,152 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 24 horas, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se disolvió en una mezcla 1:1 de DMSO/MeOH (1 ml) y se purificó mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar, 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(1-feniletoksi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (3,1 mg, 5,8 μmol, 11 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,99 min, MH<sup>+</sup> = 538.

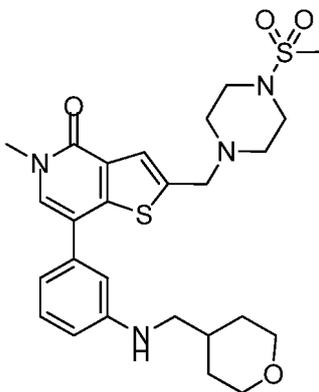
**Ejemplo 17: 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((1-feniletil)amino)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

20 Se añadieron 7-(3-aminofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Ejemplo 25, 270 mg, 0,624 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (266 mg, 277 μl, 0,94 mmol) a una solución agitada de acetofenona (112 mg, 109 μl, 0,94 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) a 70 °C. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas, después se trató con borohidruro sódico (71 mg, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante una noche. Se añadió una porción adicional de borohidruro sódico (71 mg, 1,88 mmol) y se continuó el reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). La solución se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y después agua. La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2 % en diclorometano para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((1-feniletil)amino)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (78 mg, 0,145 mmol, rendimiento del 23,28 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

25 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,94 min, MH<sup>+</sup> = 537.

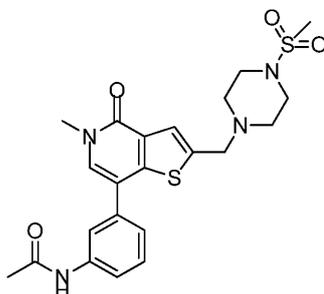
**Ejemplo 18: (R)-N-(3-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida**

5 Una mezcla de (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 21, 100 mg, 0,23 mmol), ácido (3-acetamidofenil)borónico (62 mg, 0,35 mmol), carbonato potásico (95 mg, 0,69 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (16 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se secó sobre sulfato de sódico, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2-5 % en diclorometano para dar (R)-N-(3-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida (59 mg, 0,121 mmol, rendimiento del 52,4 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,60 min, MH<sup>+</sup> = 489.

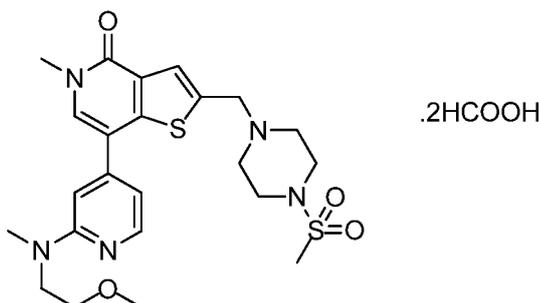
**Ejemplo 19: 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

15 Una solución agitada de tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (39,6 mg, 0,347 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (3 ml) se calentó a 40 °C y se trató con 7-(3-aminofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Ejemplo 25, 100 mg, 0,231 mmol) y ácido acético (0,013 ml, 0,231 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas y después se trató con borohidruro sódico (10,50 mg, 0,277 mmol). La reacción se dejó en una atmósfera de nitrógeno a 40 °C durante el fin de semana. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para dar un sólido de color rosa. El material se disolvió en diclorometano (25 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La fase orgánica se recogió y el producto se extrajo de la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano para dar un sólido, que se purificó de nuevo por MDAP para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (11 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 9 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,77 min, MH<sup>+</sup> = 531.

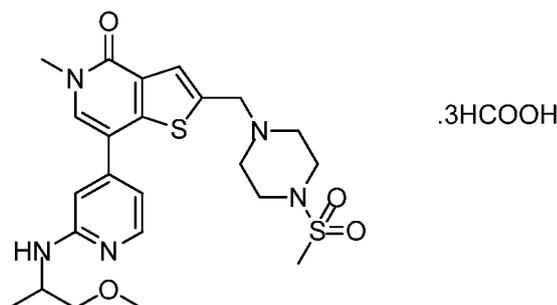
30

**Ejemplo 20: N-(3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida**

5 Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 210 mg, 0,5 mmol), N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (261 mg, 1,0 mmol), carbonato potásico (346 mg, 2,5 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (35 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano (dos veces) y el producto se trituró con éter dietílico para dar N-(3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida (71 mg, 0,150 mmol, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,57 min, MH<sup>+</sup> = 475.

**Ejemplo 21: 7-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 sal del ácido fórmico**

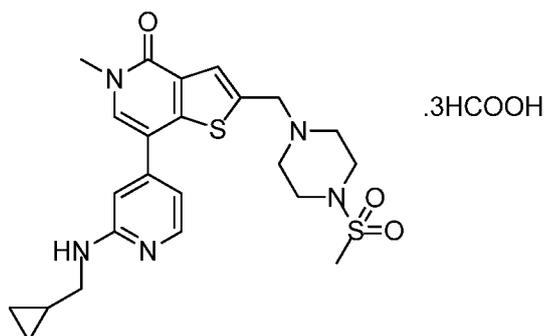
20 A una solución de 7-(2-cloropiridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 22, 17 mg, 0,038 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (1 ml) se añadió 2-metoxi-N-metiletanamina (1004 mg, 11,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó en el microondas durante 30 min a 250 °C, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. El exceso de 2-metoxi-N-metiletanamina se retiró al vacío y el residuo se purificó por MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 7-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 sal del ácido fórmico. (11 mg, 0,018 mmol, 49 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,77 min, MH<sup>+</sup> = 506.

**Ejemplo 22: 3 sal del ácido fórmico de 7-(2-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona.**

A una solución de 7-(2-cloropiridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 22, 47 mg, 0,104 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml) se añadió 1-metoxipropan-2-amina (925 mg, 10,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó en el microondas durante 30 min a 250 °C, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. El exceso de 1-metoxipropan-2-amina (925 mg, 10,38 mmol) se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar, 7-(2-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 3 sal del ácido fórmico (10,9 mg, 0,017 mmol, 16 %) en forma de un aceite de color amarillo.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,50 min, MH<sup>+</sup> = 506.

10 **Ejemplo 23: 7-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 3 sal del ácido fórmico**

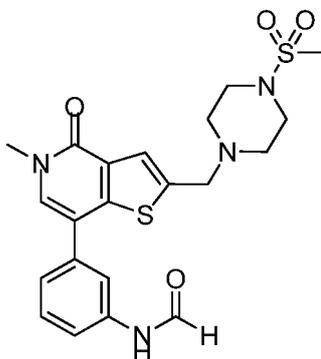


A una mezcla de 7-(2-cloropiridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 22, 64 mg, 0,141 mmol) y ciclopropilmetanamina (20,10 mg, 0,283 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) se añadieron sucesivamente *tert*-butóxido sódico (67,9 mg, 0,706 mmol), BINAP (17,60 mg, 0,028 mmol) y *tris*(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (12,94 mg, 0,014 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se hidrolizó añadiendo agua. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío.

El residuo se purificó mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar, 7-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 3 sal del ácido fórmico (18 mg, 0,029 mmol, 20 %) en forma de un aceite incoloro.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,49 min, MH<sup>+</sup> = 488.

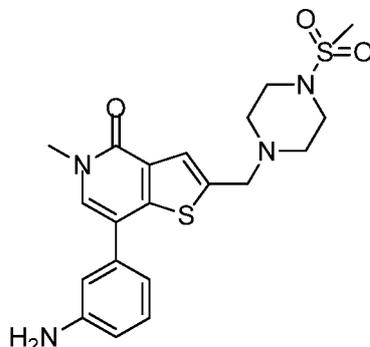
25 **Ejemplo 24: N-(3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)formamida**



Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 100 mg, 0,238 mmol), *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)formamida (88 mg, 0,357 mmol), carbonato potásico (164 mg, 1,189 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (8,35 mg, 0,012 mmol) en etanol (2 ml) y tolueno (2 ml) se calentó en un microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml), la mezcla también se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó del filtrado. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano. El producto se purificó de nuevo por MDAP para dar *N*-(3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)formamida.

il)fenil)formamida (12 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 10,95 %) en forma de un sólido de color blanco.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,58 min, MH<sup>+</sup> = 461.

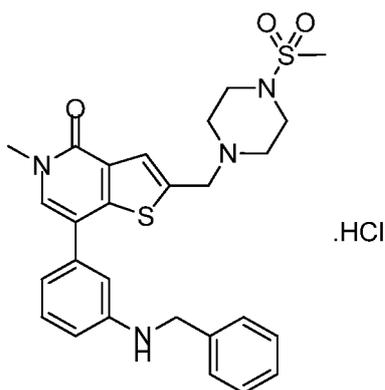
**Ejemplo 25: 7-(3-aminofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



5 En un vial de reacción de microondas se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 60 mg, 0,143 mmol), seguido de ácido (3-aminofenil)borónico (23,46 mg, 0,171 mmol), carbonato potásico (47,3 mg, 0,343 mmol) y PEPPSI-IPr (34,0 mg, 0,05 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 minutos. La reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y se mezcló con diclorometano (10 ml). La solución se filtró a través de Celite. La fase orgánica se recogió.

10 La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró para dar un aceite de color pardo claro. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano para dar un aceite. El aceite se trituró con éter dietílico para dar 7-(3-aminofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (36 mg, 0,083 mmol, rendimiento del 58,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,52 min, MH<sup>+</sup> = 433.

**Ejemplo 26: clorhidrato de 7-(3-(bencilamino)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

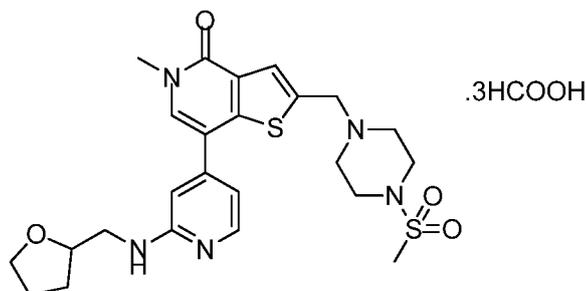


20 A 2,2,2-trifluoroetanol (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió benzaldehído (0,023 ml, 0,231 mmol) y la solución se calentó a 38 °C. La reacción se trató con 7-(3-aminofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Ejemplo 25, 100 mg, 0,231 mmol) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Después, la reacción se trató con borohidruro sódico (10,50 mg, 0,277 mmol) y se agitó a 38 °C durante 80 minutos. La reacción se trató con una porción adicional de borohidruro sódico (10,50 mg, 0,277 mmol) y se dejó en agitación a 40 °C durante el fin de semana. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se filtró y el sólido se lavó con 2,2,2-trifluoroetanol (5 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo claro. Se formó un precipitado con la adición de diclorometano. La mezcla se lavó con agua (15 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color pardo claro. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano. El producto se trituró con éter dietílico para dar un sólido de color blanquecino, que se purificó de nuevo con MDAP para dar un aceite.

El aceite se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y se trató con HCl 1,0 M en éter dietílico (1 ml) para formar la sal clorhidrato. El precipitado se trituró con éter dietílico para dar clorhidrato de 7-(3-(bencilamino)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (75,4 mg, 0,135 mmol, rendimiento del 58,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

5 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,90 min, MH<sup>+</sup> = 523.

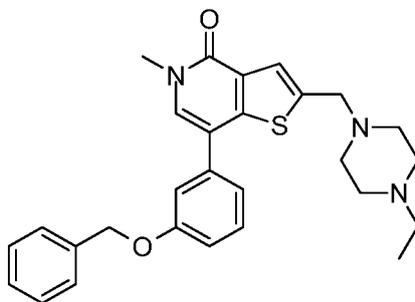
**Ejemplo 27: 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona, 3 sal del ácido fórmico**



10 A una solución de 7-(2-cloropiridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 22, 50 mg, 0,110 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml) se añadió (tetrahidrofuran-2-il)metanamina (1116 mg, 11,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó en el microondas durante 30 min a 250 °C, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. El exceso de (tetrahidrofuran-2-il)metanamina (1116 mg, 11,04 mmol) se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona, 3 sal del ácido fórmico (11 mg, 0,017

15 mmol, 15 %) en forma de un aceite de color amarillo.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,49 min, MH<sup>+</sup> = 518.

**Ejemplo 28: 7-(3-(benciloxi)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona**

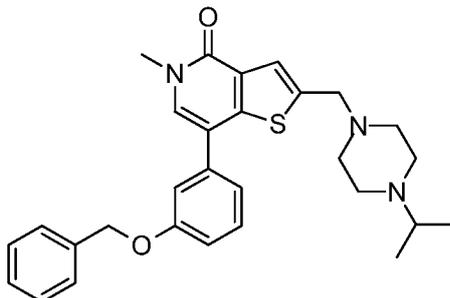


20 En un vial de reacción de microondas se añadió 7-bromo-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 23, 180 mg, 0,486 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). A la reacción se añadió ácido (3-(benciloxi)fenil)borónico (166 mg, 0,729 mmol), seguido de carbonato potásico (202 mg, 1,458 mmol) y por último PEPPSI (33,0 mg, 0,049 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 30 minutos en el reactor de microondas Biotage Initiator con 10 segundos de preagitación.

25 La reacción se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio (aprox. 30 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color pardo oscuro.

30 El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con amoniaco 2,0 M en MeOH/DCM (0-10 %) a lo largo de 26 volúmenes de columna para dar un producto semipuro. Todas las fracciones que contenían al producto se combinaron, se concentraron y se purificaron de nuevo mediante MDAP, y las fracciones recogidas se evaporaron para dar un aceite de color amarillo pálido. Este se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y se trató con HCl 1,0 M en éter dietílico (250 µl) para dar un sólido de color blanquecino. El sólido se filtró, se lavó con éter dietílico (x3) y se secó al horno durante una noche para dar 7-(3-(benciloxi)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona, clorhidrato (127 mg, 0,249 mmol, rendimiento del 51,2 %).

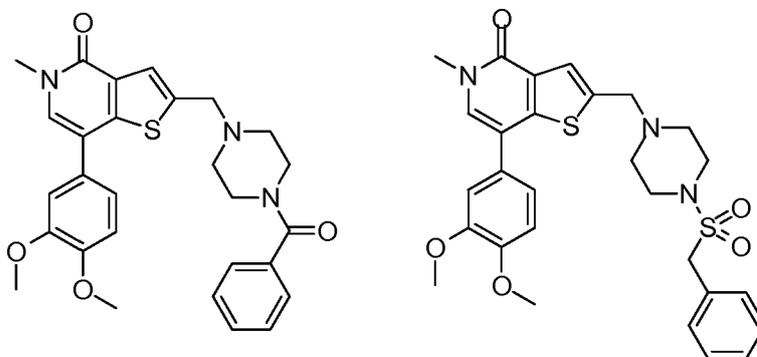
35 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,92 min, MH<sup>+</sup> = 474.

**Ejemplo 29: 7-(3-(benciloxi)fenil)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 En un vial de reacción de microondas se añadió 7-bromo-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 24, 150 mg, 0,390 mmol) en una solución de isopropanol (3 ml) y agua (1,5 ml), seguido de ácido (3-(benciloxi)fenil)borónico (134 mg, 0,585 mmol), carbonato potásico (162 mg, 1,171 mmol) y por último PEPPSI (26,5 mg, 0,039 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator con 10 segundos de preagitación.

10 La reacción se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un residuo de color pardo oscuro.

El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0-10 % en DCM a lo largo de 25 volúmenes de columna para dar un sólido de color naranja, el producto deseado 7-(3-(benciloxi)fenil)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (92 mg, 0,189 mmol, rendimiento del 48,3 %). CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,90 min, MH<sup>+</sup> = 488.

**15 Ejemplo 30: 2-((4-benzoilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona y****Ejemplo 33: 2-((4-(bencilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

20 A una solución agitada de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 clorhidrato (para una preparación véase el Ejemplo 64, 60 mg, 0,127 mmol) en DCM (2 ml) y piridina (3 ml) se añadió una cantidad catalítica de DMAP (1 mg, 8,19 µmol), seguido de cloruro de fenilmetanosulfonilo (86 mg, 0,451 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la reacción se añadió una porción adicional de DMAP (1 mg, 8,19 µmol), seguido de otra porción de cloruro de fenilmetanosulfonilo (86 mg, 0,451 mmol) y la reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. A la reacción se añadió 1,2-DCE (1 ml), seguido de otra porción de DMAP (1 mg, 8,19 µmol) y cloruro de benzoilo (86 mg, 0,612 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 4 horas.

25 La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida.

El material en bruto se disolvió de nuevo en tolueno (7 ml) y después el disolvente se retiró a presión reducida.

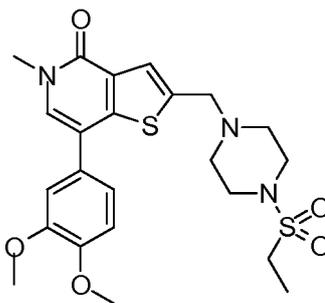
30 El material en bruto se disolvió en DCM (15 ml) y se transfirió a un embudo de separación de 50 ml y se lavó con una solución saturada de bicarbonato (10 ml). La fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite de color verde oscuro.

El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y el producto se eluyó en MeOH al 0-5 % en DCM a lo largo de 28 volúmenes de columna para dar un sólido de color amarillo, 2-((4-(bencilsulfonil)piperazin-1-

il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Ejemplo 33) (25 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 35,6 %).

- 5 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,85 min, MH<sup>+</sup> = 554. También se obtuvo un aceite de color pardo de la cromatografía en columna, que se purificó adicionalmente mediante MDAP (procedimiento de ácido fórmico) para dar un residuo oleoso de color amarillo claro, 2-((4-benzoilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Ejemplo 30) (8 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 12,5 %).  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,74 min, MH<sup>+</sup> = 504.

**Ejemplo 31: 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

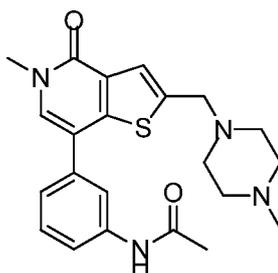


- 10 A una solución agitada de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, clorhidrato (para una preparación véase el Ejemplo 64, 45 mg, 0,103 mmol) en DCM (2 ml) y piridina (1,0 ml) se añadió cloruro de etanosulfonilo (0,02 ml, 0,206 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante dos horas. A la reacción se añadió una porción adicional de cloruro de etanosulfonilo (0,02 ml, 0,206 mmol) y se agitó durante una noche. A la reacción se añadió DMAP (1 mg, 8,19 μmol) y se agitó durante 5 horas.

- 15 A la reacción se añadió un pequeño volumen de tolueno y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite de color naranja.

- El residuo se cargó en una columna de gel de sílice de 4 g y el producto se eluyó en MeOH al 0-5 % en DCM. El disolvente se retiró del producto a presión reducida y el residuo se secó al horno durante una noche para dar un sólido de color verde claro, 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (21,6 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 42,6 %).  
20 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,70 min, MH<sup>+</sup> = 492.

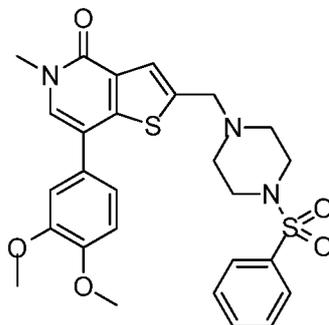
**Ejemplo 32: N-(3-(5-metil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida**



- 25 Una mezcla de N-(3-(2-formil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida (para una preparación véase el Intermedio 28, 100 mg, 0,31 mmol), 1-metilpiperazina (46 mg, 0,46 mmol) y ácido acético (28 mg, 27 μl, 0,62 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se trató con triacetoxiborohidruro sódico (260 mg, 1,23 mmol) y se agitó a 40 °C durante 1 hora.

- La mezcla de reacción enfriada se diluyó con metanol (10 ml) y el diclorometano se evaporó. La solución metanólica se cargó en una columna SCX de 5 g. El producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico para dar N-(3-(5-metil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida (88 mg, 0,214 mmol, rendimiento del 70,0 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.  
30 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 411.

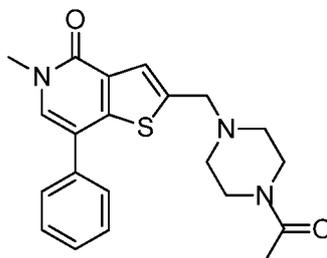
35

**Ejemplo 34: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 A una solución agitada de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 clorhidrato (para una preparación véase el Ejemplo 64, 60 mg, 0,127 mmol) en DCM (2 ml) y piridina (3 ml) se añadió una cantidad catalítica de DMAP (1 mg, 8,19  $\mu$ mol), seguido de cloruro de bencenosulfonilo (0,057 ml, 0,447 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora.

La reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se disolvió en DCM (2 ml) y tolueno (10 ml) y se concentró de nuevo a presión reducida para dar un aceite de color naranja, que se secó al horno durante 4 horas.

10 El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0-5 % en DCM a lo largo de 28 volúmenes de columna para dar un aceite de color amarillo. El aceite se trituró con éter dietílico para dar un sólido de color amarillo brillante, 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (11 mg, 0,02 mmol, rendimiento del 16,05 %). CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,87 min, MH<sup>+</sup> = 540.

**Ejemplo 35: 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

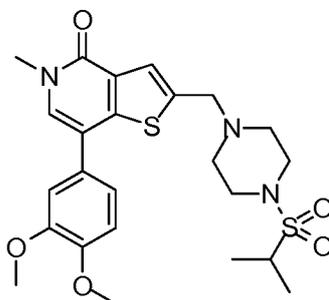
15 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 5-metil-4-oxo-7-fenil-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 29, 92,2 mg, 0,342 mmol) disuelto en DCM (5 ml). A la solución se añadió 1-(piperazin-1-il)etanol (65,8 mg, 0,514 mmol) y ácido acético (0,029 ml, 0,514 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante aprox. 1 hora. Después, a la solución de reacción se añadió triacetoxiborohidruro sódico (363 mg, 1,712 mmol) y la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una hora.

20 La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó reposar en una atmósfera de nitrógeno durante ~3 días. Después, la reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se transfirió a un embudo de separación. El producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y después se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se recogió en un matraz de fondo redondo de 150 ml usando filtración mediante vacío y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un sólido de color naranja.

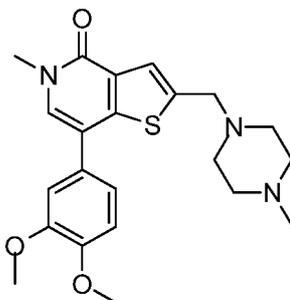
El material en bruto se disolvió en un pequeño volumen de MeOH y se transfirió a una columna SCX de 1 g.

30 La columna se eluyó con MeOH (3 volúmenes de columna) para retirar impurezas. Después, la columna se eluyó con amoníaco 2,0 M en MeOH (3 volúmenes de columna) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite de color naranja. Al residuo oleoso se añadió un pequeño volumen de éter dietílico y se trituró dando como resultado la formación de un sólido. El matraz se dejó durante aprox. 45 minutos y el éter se retiró con una pipeta. El residuo se secó a presión reducida para producir un sólido de color naranja, 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (119 mg, 0,312 mmol, rendimiento del 91 %).

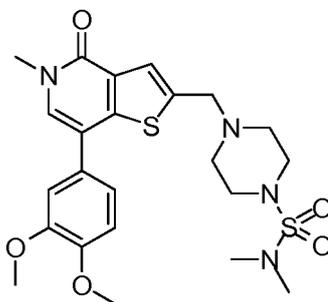
35 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,64 min, MH<sup>+</sup> = 382.

**Ejemplo 36: 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

- 5 A una solución agitada de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 clorhidrato (para una preparación véase el Ejemplo 64, 60 mg, 0,127 mmol) en DCM (2 ml) se añadió piridina (3 ml), cloruro de propano-2-sulfonilo (0,043 ml, 0,381 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP (1 mg, 8,19  $\mu$ mol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. A la reacción se añadió una porción adicional de cloruro de propano-2-sulfonilo (0,043 ml, 0,381 mmol) y se calentó a 40 °C durante 2 horas. Se añadió una porción adicional de cloruro de propano-2-sulfonilo (0,043 ml, 0,381 mmol) y se continuó calentando durante 5 horas.
- 10 La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para producir un aceite de color pardo. El aceite se disolvió de nuevo en DCM (aprox. 3 ml) y se mezcló con tolueno (aprox. 10 ml) y el material en bruto se concentró a presión reducida y se secó en un horno de vacío durante 4 horas. Para retirar el exceso de cloruro de propano-2-sulfonilo, el material en bruto se disolvió en DCM (5 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por MDAP para dar un aceite de color amarillo. El aceite se trituro con éter dietílico para dar un aceite de color amarillo, 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (16 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 24,9 %).
- 15 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,75 min, MH<sup>+</sup> = 506.
- 20

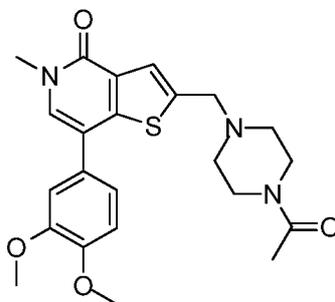
**Ejemplo 37: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

- 25 A una suspensión de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 25, 16,5 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió 1-metilpiperazina (22  $\mu$ l, 0,2 mmol, 4 equiv.), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol, 4 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días.
- El material se pasó a través de un cartucho de NH<sub>2</sub>-SPE de 5 g, eluyendo con 5:1 de diclorometano/metanol. El disolvente se evaporó y el residuo se cargó en un cartucho SCX de 5 g, se lavó con metanol y después se eluyó con NH<sub>3</sub> en metanol. El disolvente se retiró y el residuo se purificó adicionalmente en una columna de NH<sub>2</sub>-SPE de 10 g, eluyendo con 99:1 - 90:10 de diclorometano/metanol. La combinación y la evaporación de las fracciones deseadas dieron el producto 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona.
- 30 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,76 min, MH<sup>+</sup> = 414.

**Ejemplo 38: 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N,N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida**

5 A una suspensión de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 25, 16,5 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió *N,N*-dimetilpiperazin-1-sulfonamida (39 mg, 0,2 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

10 El material se cargó en un cartucho SCX de 5 g, se lavó con metanol y después se eluyó con NH<sub>3</sub> en metanol. El material eluido se concentró y después se purificó en una columna NH<sub>2</sub>-SPE de 10 g, eluyendo con 99:1-90:10 de diclorometano/metanol. El material eluido se concentró de nuevo y después se purificó en una columna de sílice de 20 g eluyendo con 95:5 - 5:1 de diclorometano/metanol. El producto concentrado se disolvió en diclorometano y se añadió MP-NCO y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El material se purificó de nuevo en una columna de sílice de 12 g usando un sistema de disolventes de graduación de 98:2 - 9:1 de diclorometano/metanol. La evaporación del disolvente dio el producto, 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-*N,N*-dimetilpiperazin-1-sulfonamida (9,7 mg).  
 15 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,89 min, MH<sup>+</sup> = 507.

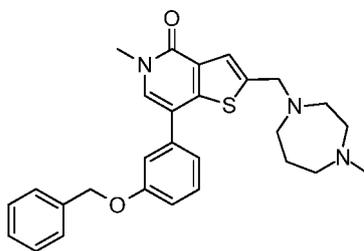
**Ejemplo 39: 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

20 Se añadieron 1-acetilpiperazina (78 mg, 0,61 mmol) y ácido acético glacial (22 mg, 21 µl, 0,37 mmol) a una solución agitada de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 25, 100 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se trató con triacetoxiborohidruro sódico (193 mg, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente.

25 Se añadió bicarbonato sódico saturado (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml).

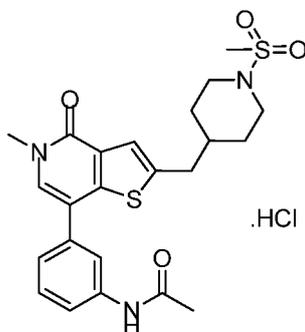
Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. La cromatografía [metanol al 2 %/diclorometano] del residuo, seguido de trituración con éter dietílico dio una goma de color amarillo. El compuesto se disolvió en la cantidad mínima de acetato de etilo. Se añadió cloruro de hidrógeno 1,0 M en éter dietílico (0,5 ml) y éter dietílico (10 ml). El sólido se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, clorhidrato (60 mg, 0,126 mmol, rendimiento del 41,3 %) en forma de un sólido incoloro.

30 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,58 min, MH<sup>+</sup> = 442.

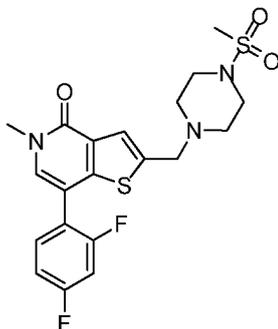
**Ejemplo 40: 7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, Clorhidrato**

5 A una suspensión de 7-bromo-5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 67, 200 mg, 0,540 mmol), ácido 3-(benciloxi)fenilborónico (165 mg, 0,724 mmol) y carbonato potásico (202 mg, 1,458 mmol) en isopropanol (3 ml) y agua (1,5 ml) se añadió catalizador de PEPSI (36,7 mg, 0,054 mmol).

10 La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (aprox. 30 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (4 x 20 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron presión reducida para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con [amoniaco 2,0 M en MeOH] del 0 al 10 % en DCM para dar un aceite impuro de color amarillo pálido. Este último se purificó de nuevo mediante MDAP para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido. Este material se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y se trató con HCl  
15 1,0 M en éter dietílico (250 µl) para dar 7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, clorhidrato (109 mg, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,89 min, MH<sup>+</sup> = 474.

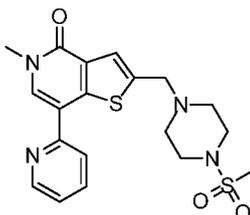
**Ejemplo 41: N-(3-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida**

20 Se trató N-(3-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilideno)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida (para una preparación véase el Intermedio 66, 120 mg, 0,254 mmol) en una solución de etanol (25 ml) con formiato de amonio (80 mg, 1,272 mmol), seguido de paladio al 10 % en carbono, (pasta de agua al 50 %, 24 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se trató con 5  
25 equivalentes más de formiato de amonio (80 mg, 1,272 mmol) y otra porción de paladio al 10 % en carbono (pasta de agua al 50 % agua, 24 mg). La suspensión resultante se sometió a reflujo durante tres horas más, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una frita de Celite de 2,5 g. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido de color blanquecino. El material en bruto se trituró con éter dietílico para dar un sólido de color crema (66 mg) que era únicamente 77 % puro según CLEM. Por tanto, el producto se purificó de nuevo por MDAP para dar N-(3-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4-oxo-4,5-  
30 dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida (13 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color blanco, CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,82 min, MH<sup>+</sup> = 474.

**Ejemplo 42: 7-(2,4-difluorofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

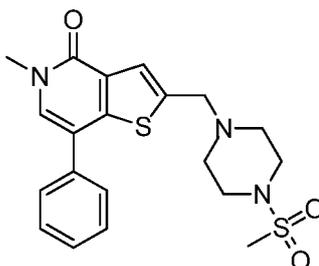
En un vial de reacción de 2 - 5 ml se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 70 mg, 0,167 mmol), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (31,6 mg, 0,200 mmol) y carbonato potásico (55,2 mg, 0,400 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1,000 ml). Después, a la reacción se añadió PEPPSI (34,0 mg, 0,05 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el reactor de microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 30 minutos con 10 segundos de preagitación. Después de enfriarse, la reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y DCM (10 ml), se agitó y se filtró a través de Celite. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se recogió y se concentró para dar un sólido de color amarillo oscuro. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0-5 % en DCM para dar un aceite de color amarillo. El aceite se trituró con éter dietílico y se secó a presión reducida para dar 7-(2,4-difluorofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (58,2 mg, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,75 min, MH<sup>+</sup> = 454.

**Ejemplo 43: 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 200 mg, 0,48 mmol), 6-fenil-2-(piridin-2-il)-1,3,6,2-dioxazaborocano (638 mg, 2,38 mmol), ortofosfato potásico (303 mg, 1,43 mmol), yoduro de cobre (I) (45 mg, 0,24 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (33 mg, 10 %mol) en DMF seca desgasificada (8 ml) se calentó en el microondas a 150 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (x2) y salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [metanol al 0-5 %/diclorometano]. El producto se trituró con éter dietílico para dar producto impuro, que se purificó de nuevo por MDAP para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (18 mg, 9 %) en forma de un sólido incoloro.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,59 min, MH<sup>+</sup> = 419.

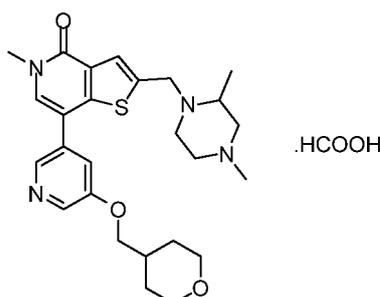
**Ejemplo 44: 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

30

A una solución de 5-metil-4-oxo-7-fenil-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 29, 75 mg, 0,278 mmol) y 1-(metilsulfonyl)piperazina (91 mg, 0,557 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron sucesivamente triacetoxiborohidruro sódico (236 mg, 1,114 mmol) y ácido acético (0,024 ml, 0,418 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora, después de lo cual se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (59 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,72 min, MH<sup>+</sup> = 418.

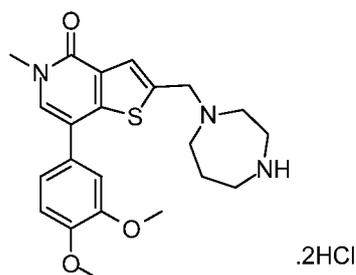
10 **Ejemplo 45: 2-((2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, sal del ácido fórmico**



A una suspensión de 7-bromo-2-((2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 70, 34 mg, 0,092 mmol), ácido (5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)borónico (para una preparación véase el Intermedio 13, 32,6 mg, 0,138 mmol) y carbonato potásico (38,1 mg, 0,275 mmol) en isopropanol (3 ml) y agua (1 ml) se añadió catalizador de PEPPSI (6,24 mg, 9,18 μmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en el microondas durante 30 minutos, después de lo cual la mezcla de reacción se hidrolizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (4 x 25 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color pardo oscuro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 15 % en DCM para dar un aceite de color pardo que era únicamente un 75 % puro según CLEM. El producto se purificó de nuevo mediante MDAP para dar 2-((2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, sal del ácido fórmico (6,5 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

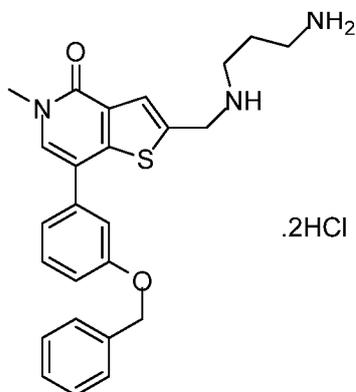
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,61 min, MH<sup>+</sup> = 483.

25 **Ejemplo 46: 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, diclorhidrato**



Se disolvió 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 57, 116 mg, 0,226 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió éter dietílico (5 ml) y la mezcla se trituró. El sobrenadante se retiró por decantación. Se añadió otra porción de éter dietílico (5 ml) y la trituración se repitió. El disolvente se decantó y el residuo se secó al vacío para dar diclorhidrato de 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (71 mg, 0,146 mmol, rendimiento del 64,6 %) en forma de un polvo de color blanco.

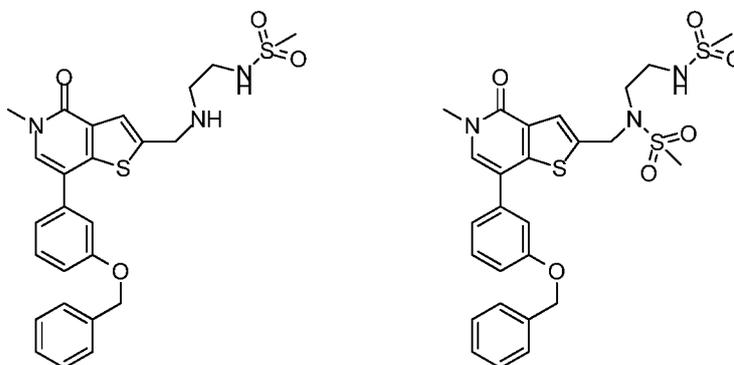
CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,84 min, MH<sup>+</sup> = 414.

**Ejemplo 47: 2-(((3-aminopropil)amino)metil)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 clorhidrato**

5 Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2 mmol) a una solución agitada de (3-(((7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 47, 100 mg, 0,29 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se dejó reposar durante una noche. El sólido se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 2-(((3-aminopropil)amino)metil)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 clorhidrato (86 mg, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,64 min, MH<sup>+</sup> = 434.

**Ejemplo 48: N-(2-(((7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)metanosulfonamida y**

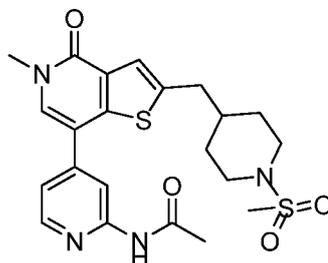
15 **Ejemplo 48A: N-((7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)metanosulfonamida**



20 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (22 mg, 15 µl, 0,2 mmol) a una mezcla agitada de 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 clorhidrato (para una preparación véase el Ejemplo 53, 80 mg, 0,16 mmol), piridina (1 ml) y diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (34 mg, 23 µl, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y después se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 10 % en diclorometano para dar N-(2-(((7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)metanosulfonamida (Ejemplo 48) (14 mg, rendimiento del 17,3 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,85 min, MH<sup>+</sup> = 498.

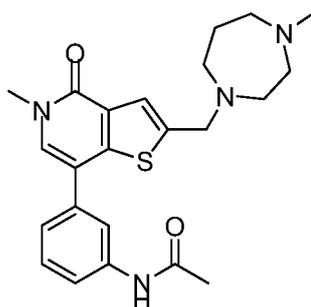
25 y N-((7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)metanosulfonamida (Ejemplo 48A) (10 mg, rendimiento del 10,7 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 1,05 min, MH<sup>+</sup> = 576.

30

**Ejemplo 49: N-(4-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida**

5 Una suspensión agitada de *N*-(4-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilideno)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (para una preparación véase el Intermedio 62, 10 mg, 0,021 mmol) en etanol (2 ml) se trató con formiato de amonio (6,67 mg, 0,106 mmol), seguido de paladio al 10 % sobre carbono (pasta de agua al 50 %, 4mg, 40 %p). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante dos horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una frita de Celite de 2,5 g. El residuo se lavó con etanol (2x 5 ml). El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida para dar *N*-(4-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (3 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco.

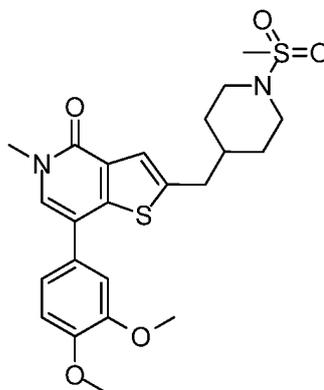
10 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,72 min, MH<sup>+</sup> = 475.

**Ejemplo 50: N-(3-(5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida**

15 Una mezcla de *N*-(3-(2-formil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida (para una preparación véase el Intermedio 49, 100 mg, 0,31 mmol), 1-metilhomopiperazina (70 mg, 0,61 mmol) y ácido acético (37 mg, 35 µl, 0,62 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se trató con triacetoxiborohidruro sódico (260 mg, 1,23 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 10 al 20 % en diclorometano para dar *N*-(3-(5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida (13 mg, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

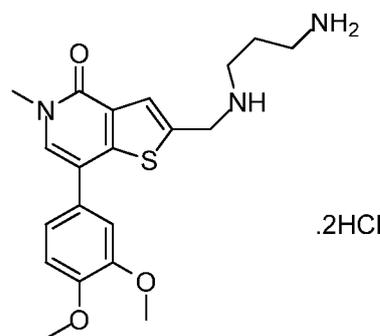
20

25 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,51 min, MH<sup>+</sup> = 425.

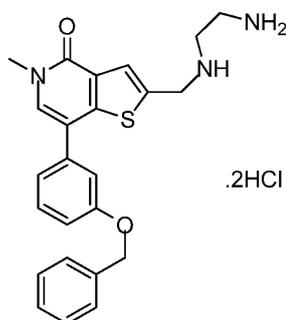
**Ejemplo 51: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

Una solución agitada de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, clorhidrato (para una preparación véase el Intermedio 65, 18 mg, 0,041 mmol) en DCM (1 ml) y piridina (500  $\mu$ l) se trató con cloruro de metanosulfonilo (10  $\mu$ l, 0,128 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La reacción se trató con 6 equivalentes más de cloruro de metanosulfonilo (20  $\mu$ l, 6,2 mmol) y la reacción se agitó durante una hora más. Una pequeña porción de material de partida permaneció sin reaccionar. La reacción se trató con 6 equivalentes más de cloruro de metanosulfonilo (20  $\mu$ l, 6,2 mmol) y se dejó en las condiciones descritas durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (10 ml) y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se disolvió de nuevo en tolueno y se concentró de nuevo para retirar la piridina residual. El producto en bruto se disolvió en DCM y puesto que había impurezas inorgánicas insolubles, el producto se pasó a través de una frita de Celite de 2,5 g. El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 5 % en DCM para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (14 mg, rendimiento del 71 %) en forma de un aceite de color naranja.

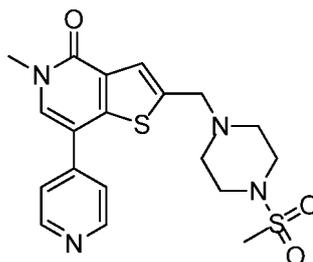
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,93 min, MH<sup>+</sup> = 477.

**Ejemplo 52: 2-(((3-aminopropil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 clorhidrato**

Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2 mmol) a una solución agitada de 3-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 52, 143 mg, 0,29 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se dejó reposar durante una noche. El sólido se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 2-(((3-aminopropil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 clorhidrato (122 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,47 min, MH<sup>+</sup> = 388.

**Ejemplo 53: 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 clorhidrato**

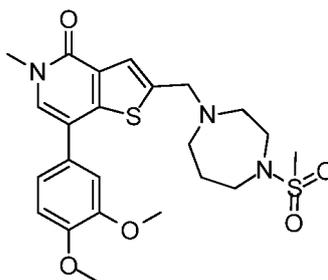
5 Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2 mmol) a una solución agitada de 2-(((7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de *tert*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 50, 107 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se dejó reposar durante una noche. El sólido se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 clorhidrato (87 mg, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,67 min, MH<sup>+</sup> = 420.

**Ejemplo 54: 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

15 A una solución de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 105 mg, 0,250 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (46,1 mg, 0,375 mmol) en isopropanol (1,5 ml) en un vial para microondas se añadieron sucesivamente carbonato potásico (0,624 ml, 1,249 mmol) y PEPSI (16,97 mg, 0,025 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc, Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH/DMSO y se purificó mediante MDAP usando un modificador de bicarbonato de amonio.

20 Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (19 mg, rendimiento del 18 %) en forma de un sólido de color amarillo.

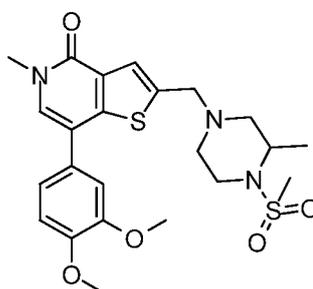
25 CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,75 min, MH<sup>+</sup> = 419.

**Ejemplo 55: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 A una solución agitada de 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, clorhidrato (para una preparación véase el Ejemplo 46, 67 mg, 0,149 mmol) en diclorometano (3 ml) y piridina (1 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (12  $\mu$ l, 0,154 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante dos horas. Se añadió una porción adicional de cloruro de metanosulfonilo (12  $\mu$ l, 0,154 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora y media y después se dejó asentar en una atmósfera de nitrógeno durante el fin de semana. Se añadieron dos equivalentes más de cloruro de metanosulfonilo y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas más. A la reacción se añadió un pequeño volumen de tolueno y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo/pardo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH del 0 al 10 % en DCM para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (35 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 47,8 %) en forma de un sólido cristalino de color pardo.

10 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,64 min, MH<sup>+</sup> = 492.

**Ejemplo 56: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



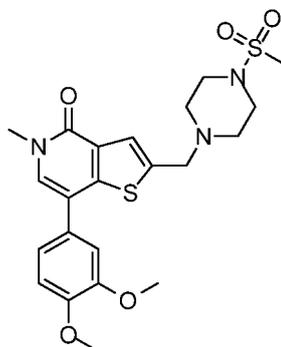
15 A una solución agitada de clorhidrato de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Ejemplo 66, 88 mg, 0,196 mmol) en diclorometano (2 ml) y piridina (1 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,018 ml, 0,235 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante varias horas y después se dejó asentar en una atmósfera de nitrógeno durante el fin de semana. Se añadió otro equivalente de cloruro de metanosulfonilo (0,018 ml, 0,235 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante tres horas. Después, se añadió un pequeño volumen de tolueno y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un sólido de color rojo.

20 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 5 % en DCM. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (75 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido cristalino de color rojo.

25 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 5 % en DCM. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (75 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido cristalino de color rojo.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,76 min, MH<sup>+</sup> = 492.

**Ejemplo 57: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



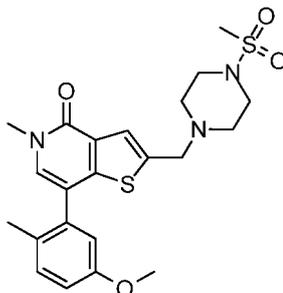
30 En un vial de reacción de microondas se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 200 mg, 0,476 mmol), seguido de ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (130 mg, 0,714 mmol), carbonato potásico (197 mg, 1,427 mmol) y por último el catalizador de PEPSI (32,3 mg, 0,048 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (2,000 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 30 minutos en un microondas con 10 segundos de preagitación.

35 La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y el producto se extrajo de la fase acuosa con DCM (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color pardo oscuro. El material en bruto se cargó en una

columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0-5 % en DCM a lo largo de 20 volúmenes de columna para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (154 mg, rendimiento del 68 %) en forma de un aceite de color amarillo. El producto se trituró con éter dietílico para dar un sólido de color amarillo claro.

5 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,65 min, MH<sup>+</sup> = 478.

**Ejemplo 58: 7-(5-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

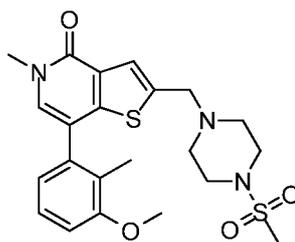


10 En un vial de reacción de 2 - 5 ml se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 60 mg, 0,143 mmol), ácido (5-metoxi-2-metil-fenil)borónico (35,5 mg, 0,214 mmol), carbonato potásico (59,2 mg, 0,428 mmol) y por último el PEPPSI™-IPr (34,0 mg, 0,05 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C en el reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos con 10 segundos de preagitación. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y se mezcló con DCM (5 ml).  
15 Después, la solución se filtró a través de Celite para retirar el paladio. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 7 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo.

20 El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0-5 % en DCM para dar un aceite de color amarillo pálido. El aceite se trituró con éter dietílico para dar 7-(5-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (34,7 mg, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,76 min, MH<sup>+</sup> = 462.

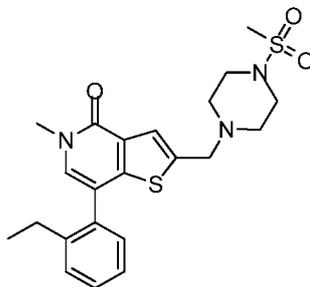
25 **Ejemplo 59: 7-(3-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



30 En un vial de reacción de microondas se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 100 mg, 0,238 mmol), seguido de 2-(3-metoxi-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (248 mg, 0,999 mmol), carbonato potásico (164 mg, 1,189 mmol) y por último PEPPSI (34,0 mg, 0,05 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C en el reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos con 20 segundos de preagitación. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se pasó a través de Celite. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml).  
35 La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 25 g y se eluyó en MeOH al 0-5 % en DCM a lo largo de 20 volúmenes de columna para dar un producto en bruto. Este se purificó de nuevo mediante MDAP para dar un aceite transparente, que se trituró con éter dietílico para dar 7-(3-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (6 mg, rendimiento del 5 %) en forma de un sólido de color blanco.  
40

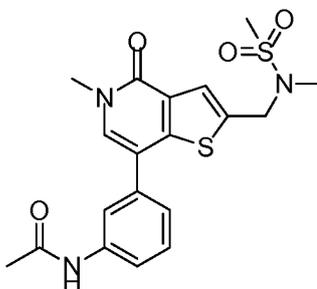
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,77 min, MH<sup>+</sup> = 462.

**Ejemplo 60: 7-(2-etilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;**



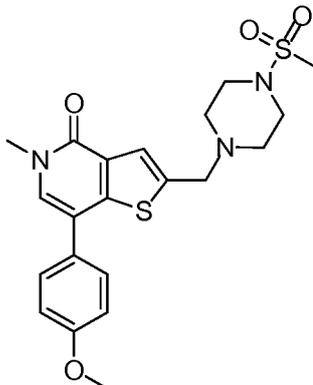
5 En un vial de reacción de 2 - 5 ml se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 60 mg, 0,143 mmol), ácido (2-etilfenil)borónico (25,7 mg, 0,171 mmol), carbonato potásico (47,3 mg, 0,343 mmol) y por último PEPSI (34,0 mg, 0,05 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el reactor de microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 30 minutos con 10 segundos de preagitación. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y se mezcló con DCM (aprox. 5 ml). La solución se pasó a través de Celite para retirar el paladio. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo claro. El producto en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0-5 % en DCM a lo largo de 25 volúmenes de columna para dar un aceite de color amarillo. El aceite se trituró con éter dietílico para dar 7-(2-etilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (54,5 mg, 0,122 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,83 min, MH<sup>+</sup> = 446.

**Ejemplo 61: N-(3-(5-metil-2-((N-metilmetsulfonamido)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida**



20 Una mezcla de N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N-metilmetsulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 35, 40 mg, 0,11 mmol), ácido (3-acetamidofenil)borónico (25 mg, 0,14 mmol), carbonato potásico (46 mg, 0,33 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (8 mg, 10 % mol) en 1,2-DME (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice metanol del 0 al 4 % en diclorometano. El producto se purificó de nuevo mediante MDAP para dar N-(3-(5-metil-2-((N-metilmetsulfonamido)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida (6 mg, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,72 min, MH<sup>+</sup> = 420.

30

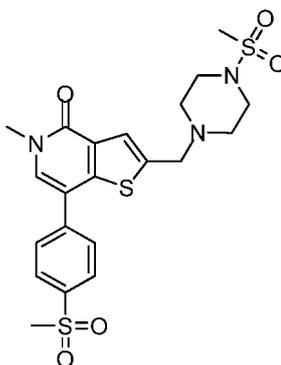
**Ejemplo 62: 7-(4-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 En un vial de reacción de microondas de 5 ml se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 70 mg, 0,167 mmol), ácido (4-metoxifenil)borónico (30,4 mg, 0,200 mmol), carbonato potásico (55,2 mg, 0,400 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). Por último, a la reacción se añadió PEPPSI (34 mg, 0,050 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 30 minutos con 10 segundos de preagitación. Después de enfriarse, a la reacción se añadió una solución de cloruro de amonio (15 ml) y DCM (15 ml). Después, la mezcla se pasó a través de Celite para retirar el exceso de paladio. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, después se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color pardo claro. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0-5 % en DCM. Las fracciones más puras se combinaron, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se secó al horno durante una noche para dar 7-(4-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (42 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color verde-pardo.

10 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,73 min, MH<sup>+</sup> = 448.

Se obtuvo un segundo cultivo de producto, que contenía impurezas y se concentró a presión reducida y se secó al horno durante una noche para dar 7-(4-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (32 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color verde pálido, CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,73 min, MH<sup>+</sup> = 448.

20

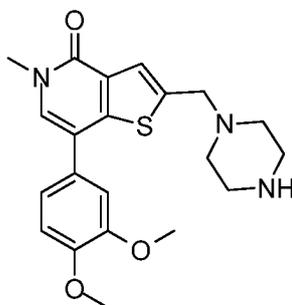
**Ejemplo 63: 5-metil-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

25 En un vial de reacción de microondas de 5 ml se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 60mg, 0,143 mmol), ácido (4-(metilsulfonil)fenil)borónico (34,3 mg, 0,171 mmol), carbonato potásico (47,3 mg, 0,343 mmol) y por último PEPPSI (34,0 mg, 0,05 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el reactor de microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 30 minutos con 10 segundos de preagitación. Después de enfriarse, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y DCM (5 ml) y se mezcló. El filtrado se pasó a través de Celite para retirar el paladio. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y

30

se eluyó en MeOH al 0-5 % en DCM para dar un sólido de color amarillo, que contenía impurezas. El sólido se trituró con éter dietílico para dar un sólido de color amarillo más claro, 5-metil-7-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (53,6 mg, rendimiento del 76 %). CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,57 min, MH<sup>+</sup> = 496.

5 **Ejemplo 64: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



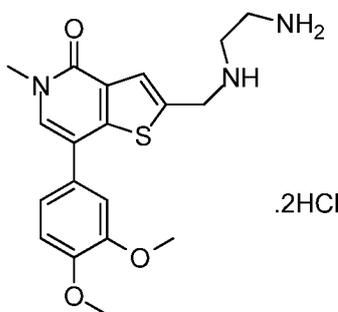
10 En un matraz de fondo redondo de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno se añadió 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 26, 73,9 mg, 0,148 mmol) seguido de 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas hasta que la CLEM mostró que la reacción se había llegado a finalización. Se añadió éter dietílico (aprox. 20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. La reacción se dejó asentar y el éter dietílico se decantó. Se añadió una porción fresca de éter dietílico al precipitado y se agitó de nuevo en una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos, se dejó asentar y el exceso de éter se decantó. El disolvente restante se retiró a presión reducida y el producto se secó en un horno de vacío durante una noche para dar la sal de HCl de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (57,4 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,61 min, MH<sup>+</sup> = 400.

**Preparación alternativa**

20 A una solución agitada de 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 26, 375 mg, 0,751 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante dos horas.

25 La reacción se diluyó con éter dietílico (aprox. 20 ml) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó asentar y el exceso de éter dietílico se retiró por decantación. Este procedimiento se repitió dos veces más. El disolvente restante se retiró a presión reducida y el producto se secó en el horno para dar la sal 2HCl de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 clorhidrato (332 mg) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,63 min, MH<sup>+</sup> = 400.

30 **Ejemplo 65: 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 clorhidrato**

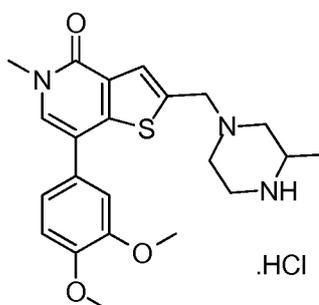


35 Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2 mmol) a una solución agitada de 2-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 45, 155 mg, 0,33 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se dejó reposar durante una noche. El sólido se retiró por filtración,

se lavó con éter dietílico y se secó para dar 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 clorhidrato (132 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,47 min, MH<sup>+</sup> = 374.

**Ejemplo 66: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, Clorhidrato**

5



A una solución de 4-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 56, 110 mg, 0,214 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (1 ml) y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante varias horas.

10

Se añadió éter dietílico (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos.

La reacción se dejó asentar y se dejó reposar durante una noche. El éter dietílico se decantó y se añadió una porción fresca de éter dietílico. La mezcla se agitó durante 5 minutos, se dejó asentar y el éter dietílico se decantó. El producto se secó a presión reducida para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, clorhidrato (112 mg, rendimiento del 116 %) en forma de un sólido de color blanquecino contaminado con un poco de éter dietílico restante.

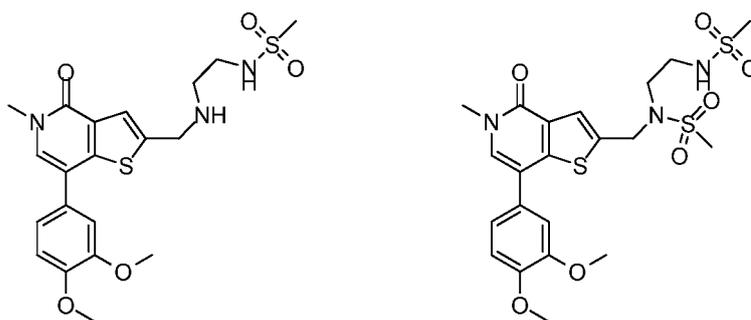
15

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,85 min, MH<sup>+</sup> = 414.

**Ejemplo 67: N-(2-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)metanosulfonamida y**

20

**Ejemplo 67A: N-(2-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)metanosulfonamida**



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (34 mg, 23  $\mu$ l, 0,3 mmol) a una mezcla agitada de 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, 2 clorhidrato (para una preparación véase el Ejemplo 65, 110 mg, 0,25 mmol), piridina (1 ml) y diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

25

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (34 mg, 23  $\mu$ l, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 10 % en diclorometano. El residuo se purificó de nuevo mediante MDAP para dar N-(2-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)metanosulfonamida (Ejemplo 67) (9 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 8,09 %) en forma de un aceite incoloro.

30

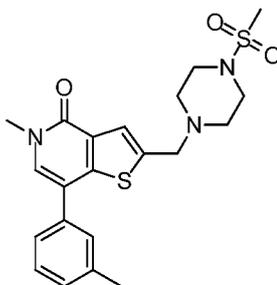
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,58 min, MH<sup>+</sup> = 452.

y

*N*-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)-*N*-(2-(metilsulfonamido)etil)metanosulfonamida (Ejemplo 67A) (8 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 6,1 %) en forma de un aceite incoloro.

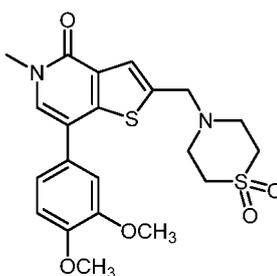
5 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,76 min, MH<sup>+</sup> = 530.

**Ejemplo 68: 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**



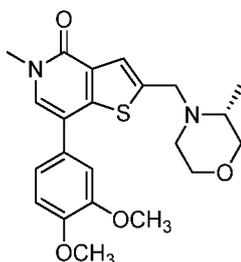
10 En un vial de reacción de 2 - 5 ml se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 70 mg, 0,167 mmol), ácido *m*-tolilborónico (27,2 mg, 0,200 mmol) y carbonato potásico (55,2 mg, 0,400 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1,000 ml). Por último, a la mezcla de reacción se añadió el PEPPSI (34,0 mg, 0,05 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 30 minutos con 10 segundos de preagitación. Después de enfriarse, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y DCM (15 ml) y se pasó a través de Celite para retirar paladio. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida para dar un sólido cristalino de color pardo claro. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0-5 % en DCM. Las fracciones más puras se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El aceite se trituró con éter dietílico para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(*m*-tolil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (59,5 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,77 min, MH<sup>+</sup> = 432.

**Ejemplo 69: 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-5-metiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**



25 El Ejemplo 69 se preparó en la variedad descrita para los Intermedios 71-82, en la que el reactivo de amina (NHR<sup>2</sup>R<sup>1</sup>) fue 1,1-dióxido de tiomorfolina, obtenida de Tokyo Chemical Industry Co., Ltd (TCI), para dar un rendimiento de 28 mg, 0,062mmol, rendimiento del 23 %. CLEM pH (2 min, pH alto): Tr 0,82 min, MH<sup>+</sup> = 449.

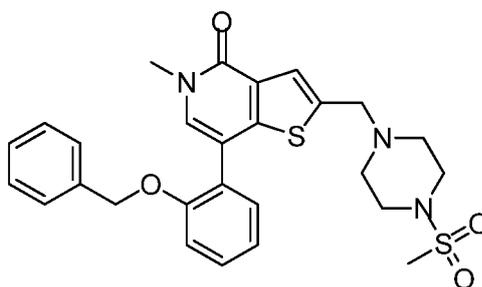
**Ejemplo 70: (*R*)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**



A una suspensión de (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 41, 256 mg, 0,717 mmol), carbonato potásico (495 mg, 3,58 mmol) y ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (326 mg, 1,791 mmol) en isopropanol (4 ml) y agua (4 ml) se añadió PEPPSI (48,7 mg, 0,072 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se hidrolizó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color verde oscuro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-80 % en ciclohexano, seguido de MeOH al 0-5 % en DCM. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar (*R*)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (288 mg, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite de color rosa claro.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,60 min, MH<sup>+</sup> = 415.

**Ejemplo 71: 7-(2-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**

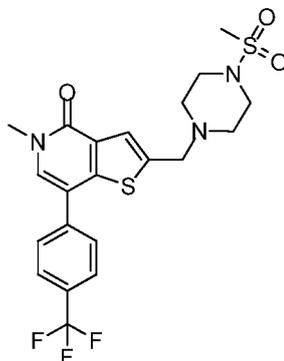


A una solución de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 150 mg, 0,357 mmol) y 2-(2-(benciloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (166 mg, 0,535 mmol) en isopropanol (5 ml) se añadieron sucesivamente carbonato potásico (0,892 ml, 1,784 mmol) y PEPPSI (24,25 mg, 0,036 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C en el microondas durante 30 min, después de lo cual la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico.

Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 7-(2-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (85 mg, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,89 min, MH<sup>+</sup> = 524.

**Ejemplo 72: 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**



En un vial de reacción de microondas de 5 ml se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 60 mg, 0,143 mmol), ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico (32,5 mg, 0,171 mmol) y carbonato potásico (47,3 mg, 0,343 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). Después, a la reacción se añadió PEPPSI (34,0 mg, 0,05 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 30 minutos con 10 segundos de preagitación. Después de enfriarse, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y se mezcló con DCM (10 ml).

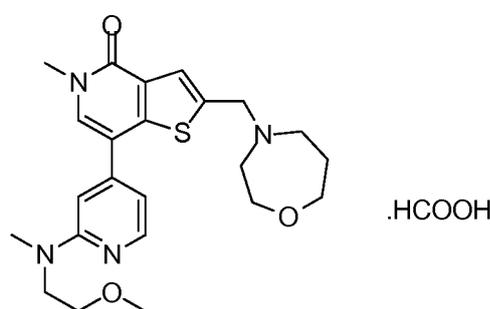
La solución se pasó a través de Celite para retirar el paladio. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el filtrado se recogió usando filtración al vacío. El producto se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo.

- 5 El residuo se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se sometió a cromatografía en MeOH al 0-5 % en DCM a lo largo de 22 volúmenes de columna. Las fracciones más puras se combinaron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo.

El aceite se trituró con éter dietílico y se secó en el horno durante una noche para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (59 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color amarillo.

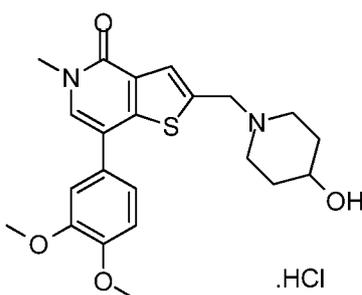
- 10 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,87 min, MH<sup>+</sup> = 486.

**Ejemplo 73: 2-((1,4-oxazepan-4-ilmetil)-7-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, sal del ácido fórmico**

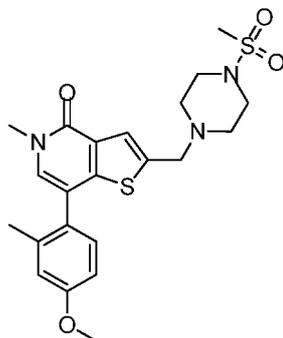


- 15 A una solución de 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-(2-cloropiridin-4-il)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Ejemplo 85, 102 mg, 0,262 mmol) en NMP (1 ml) se añadió 2-metoxi-N-metiletanamina (6996 mg, 78 mmol). La mezcla de reacción se agitó en el microondas durante 30 min a 250 °C, después de lo cual se dejó enfriar a ta. El exceso de 2-metoxi-N-metiletanamina (6996 mg, 78 mmol) se retiró al vacío y el residuo (disuelto en NMP) se purificó mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, sal del ácido fórmico (92 mg, 72 %) en forma de un aceite viscoso e incoloro.
- 20 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,48 min, MH<sup>+</sup> = 443.

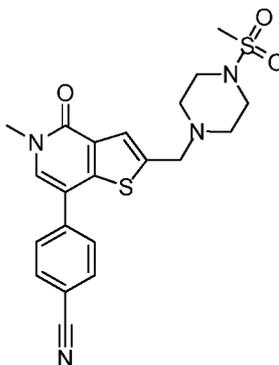
**Ejemplo 74: 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, Clorhidrato**



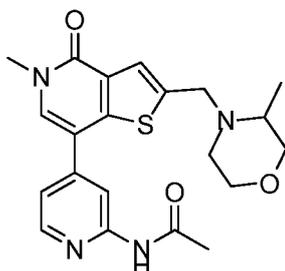
- 25 Una mezcla de 7-bromo-2-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 40, 50 mg, 0,14 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (38 mg, 0,21 mmol), carbonato potásico (58 mg, 0,42 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano. El producto resultante se disolvió en acetato de etilo (0,5 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 1,0 M en éter dietílico (0,5 ml). Se añadió éter dietílico (10 ml) y el sólido se retiró por filtración y se secó para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, clorhidrato (50 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido incoloro.
- 30 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,58 min, MH<sup>+</sup> = 415.
- 35

**Ejemplo 75: 7-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 En un vial de reacción de 2 - 5 ml se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 100 mg, 0,238 mmol), seguido de ácido (4-metoxi-2-metilfenil)borónico (47,4 mg, 0,285 mmol), carbonato potásico (79 mg, 0,571 mmol) y por último PEPPSI (34,0 mg, 0,05 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el reactor de microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 30 minutos con 10 segundos de preagitación. La reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se agitó con DCM (20 ml). La solución se pasó a través de Celite para retirar el paladio. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color pardo claro. El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y el producto se eluyó en MeOH al 0-5 % en DCM a lo largo de 25 volúmenes de columna para dar un aceite de color amarillo. El aceite se trituró con éter dietílico y se secó en el horno durante una noche para dar 7-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (51 mg, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color naranja, CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,75 min, MH<sup>+</sup> = 462.

**Ejemplo 76: 4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)benzonitrilo**

25 En un vial de reacción de microondas de 5 ml se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 60 mg, 0,143 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (25,2 mg, 0,171 mmol), carbonato potásico (47,3 mg, 0,343 mmol) y por último PEPPSI (34,0 mg, 0,05 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el reactor de microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 30 minutos con 10 segundos de preagitación. Después de enfriarse, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y se mezcló con DCM (10 ml). La solución se pasó a través de Celite para retirar el catalizador de paladio. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color pardo. El producto en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0 - 5 % en DCM a lo largo de 25 volúmenes de columna para dar un aceite de color amarillo. El aceite se trituró con éter dietílico para dar 4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)benzonitrilo (47,4 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo, CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,66 min, MH<sup>+</sup> = 443.

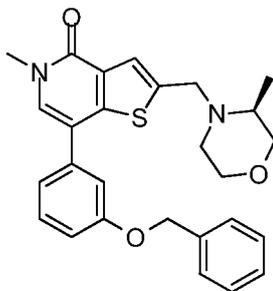
**Ejemplo 77: N-(4-(5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida**

5 Una suspensión agitada de 7-(2-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Ejemplo 86, 100 mg, 0,270 mmol) en DCM (4 ml) y piridina (4 ml) se trató con anhídrido acético (51  $\mu$ l, 0,541 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante dos horas. La reacción se trató con otra porción de anhídrido acético (51  $\mu$ l, 0,541 mmol) y se agitó en las condiciones descritas durante 2 horas más.

10 Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para retirar la piridina residual. El material se trituró con éter dietílico para dar el producto deseado en forma de un sólido de color naranja. La CL/EM mostró que todavía había un poco de material de partida. Por tanto, el producto se disolvió en DCM (3 ml) y piridina (2 ml) y se trató con anhídrido acético (102  $\mu$ l, 1,082 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante el fin de semana.

15 La reacción se concentró a presión reducida. El material se disolvió en DCM (2 ml), se trató con tolueno (15 ml) y la mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar la piridina residual. El producto se trituró con éter dietílico para dar un sólido de color pardo que era únicamente un 72 % puro según CLEM. El residuo se purificó mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar N-(4-(5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (48 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,46 min, MH<sup>+</sup> = 413.

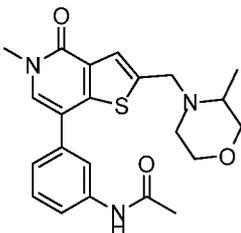
**Ejemplo 78: (S)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

25 A una solución agitada de (S)-7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Ejemplo 81, 90 mg, 0,243 mmol) en DMF (5 ml) se añadió carbonato potásico (40,3 mg, 0,292 mmol), seguido de (bromometil)benceno (0,087 ml, 0,729 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3,5 horas.

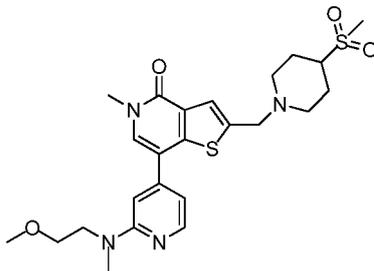
Se añadió otra porción de carbonato potásico (40,3 mg, 0,292 mmol) y la reacción se agitó durante 90 minutos más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 48 horas.

30 Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se transfirió a un embudo de separación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 5 % en DCM. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar (S)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (83 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

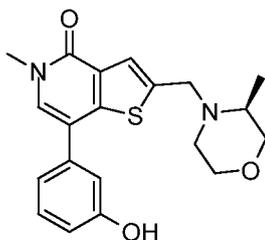
35 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,89 min, MH<sup>+</sup> = 461.

**Ejemplo 79: *N*-(3-(5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)fenil)acetamida**

- 5 A una suspensión de 7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 38, 70 mg, 0,196 mmol), ácido (3-acetamidofenil)borónico (105 mg, 0,588 mmol) y carbonato potásico (162 mg, 1,176 mmol) en isopropanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió catalizador de PEPPSI (13,31 mg, 0,020 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 30 minutos en el microondas, después de lo cual la reacción se hidrolizó usando una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color pardo.
- 10 El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 5 % en DCM para dar *N*-(3-(5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)fenil)acetamida (69 mg, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color amarillo.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 412.

**Ejemplo 80: 7-(2-((2-metoxietil)(metilamino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**

- 20 Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 48, 11 mg, 0,026 mmol), ácido (2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)borónico (Intermedio 147) (8,26 mg, 0,039 mmol), carbonato potásico (10,88 mg, 0,079 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (1,841 mg, 2,62 pmol) en agua (0,5 ml) y 1,2-DME (1,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y la solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se diluyó en una mezcla 1:1 de MeOH/DMSO y se purificó mediante MDAP para dar 7-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (5,1 mg, 39 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro.
- 25 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,42 min, MH<sup>+</sup> = 505.

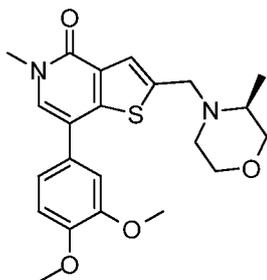
**Ejemplo 81: (S)-7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**

- 30 A una suspensión de (S)-7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 39, 250 mg, 0,700 mmol), ácido (3-hidroxifenil)borónico (193 mg, 1,400 mmol) y carbonato potásico (484 mg, 3,50 mmol) en isopropanol (2,5 ml) y agua (1,5 ml) se añadió catalizador de PEPPSI (47,5 mg, 0,070 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se transfirió a un embudo de separación. Se añadió una solución

saturada de cloruro de amonio (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color pardo claro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 7 % en DCM. Las fracciones adecuadas se combinaron y evaporaron al vacío para dar (S)-7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (192 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color amarillo.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,55 min, MH<sup>+</sup> = 371.

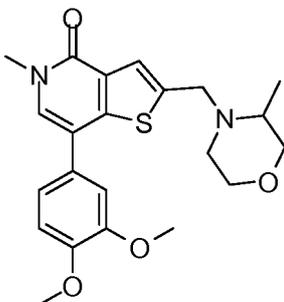
**Ejemplo 82: (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



10 A una suspensión de (S)-7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 39, 40 mg, 0,112 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (30,6 mg, 0,168 mmol) y carbonato potásico (77 mg, 0,560 mmol) en isopropanol (2 ml) y agua (1 ml) se añadió catalizador de PEPPSI (34 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 135 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (5 ml) y agua (5 ml), y la mezcla se pasó a través de Celite. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo oscuro. Este último se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM para dar (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (34,7 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color verde.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,62 min, MH<sup>+</sup> = 415.

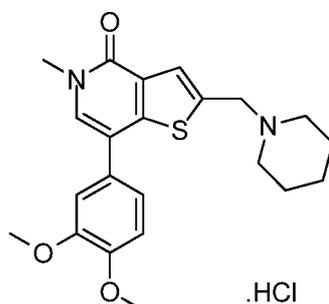
**Ejemplo 83: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



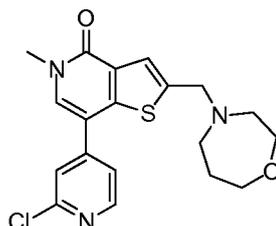
25 A una suspensión de 7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 38, 70 mg, 0,196 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (107 mg, 0,588 mmol) y carbonato potásico (162 mg, 1,176 mmol) en isopropanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió catalizador de PEPPSI (13 mg, 0,020 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se hidrolizó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color verde oscuro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM. El residuo resultante se trituró con éter dietílico para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (56 mg, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color naranja.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,61 min, MH<sup>+</sup> = 415.

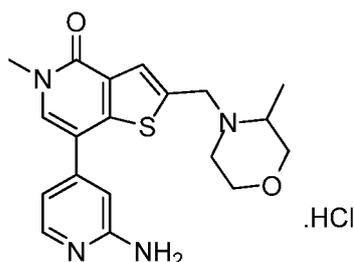
35

**Ejemplo 84: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, Clorhidrato**

Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 37, 50 mg, 0,15 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (40 mg, 0,22 mmol), carbonato potásico (61 mg, 0,44 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (11 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y la solución se secó sobre sulfato sódico y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 0-5 % en diclorometano y el producto resultante se disolvió posteriormente en acetato de etilo (0,5 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 1,0 M en éter dietílico (0,5 ml). Se añadió éter dietílico (10 ml) y el sólido se retiró por filtración y se secó para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, clorhidrato (53 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,64 min, MH<sup>+</sup> = 399.

**Ejemplo 85: 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-(2-cloropiridin-4-il)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

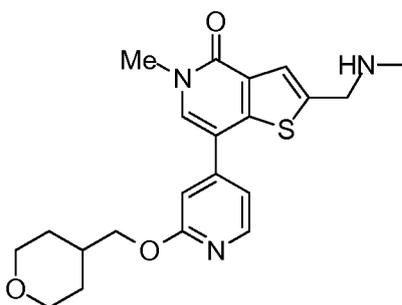
A una solución de 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-bromo-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 42, 220 mg, 0,616 mmol) y ácido (2-cloropiridin-4-il)borónico (145 mg, 0,924 mmol) en THF (20 ml) se añadieron sucesivamente carbonato sódico (2 M en agua) (0,924 ml, 1,847 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (50,3 mg, 0,062 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, después de lo cual se dejó enfriar a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 2 al 10 % en DCM. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-(2-cloropiridin-4-il)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (158 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 390.

**Ejemplo 86: clorhidrato de 7-(2-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

A una suspensión de 7-bromo-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 38, 270 mg, 0,756 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, clorhidrato (434 mg, 1,692 mmol) y carbonato potásico (522 mg, 3,78 mmol), en isopropanol (4 ml) y agua (4 ml) se añadió

catalizador de PEPSI (51,3 mg, 0,076 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator, después de lo cual la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (35 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color pardo claro. El material se cargó en una columna SCX de 5 g, que se enjuagó con metanol (2 x 10 ml) para retirar impurezas. El producto se eluyó de la columna con amoniaco 2,0 M en MeOH (3 x 10 ml). El disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un residuo de color pardo claro. Este último se disolvió posteriormente en un pequeño volumen de THF (aprox. 10 ml) y se trató con HCl 1,0 M en éter dietílico (2 ml). El material se diluyó con éter dietílico (20 ml) y el producto se recogió mediante filtración y se lavó con éter fresco (2 x 5 ml). El producto se secó al horno para dar 7-(2-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, clorhidrato (316 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color amarillo.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,34 min, MH<sup>+</sup> = 371.

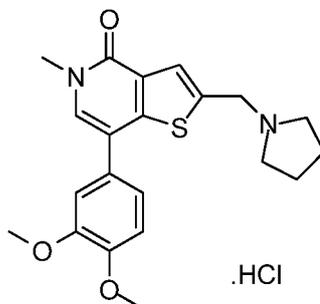
**Ejemplo 87: 5-metil-2-((metilamino)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



A una suspensión de 7-bromo-5-metil-2-((metilamino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 34, 94,5 mg, 0,329 mmol), carbonato potásico (136 mg, 0,987 mmol) y ácido (2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)borónico (117 mg, 0,494 mmol) en isopropanol (3 ml) y agua (1 ml) se añadió catalizador de PEPSI (22,36 mg, 0,033 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 135 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator, después de lo cual se hidrolizó usando una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml).

La fase acuosa se extrajo con DCM (4 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color pardo oscuro. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 10 % en DCM y después MeOH al 20 % en DCM. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar para dar 5-metil-2-((metilamino)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (40 mg, rendimiento del 30 %) en forma de un aceite de color pardo.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,61 min, MH<sup>+</sup> = 400.

**Ejemplo 88: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, Clorhidrato**

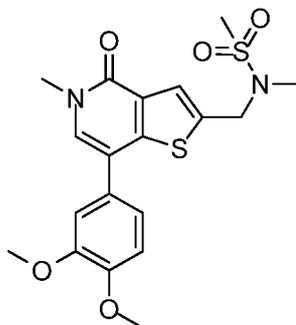


Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 36, 50 mg, 0,15 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (42 mg, 0,23 mmol), carbonato potásico (63 mg, 0,46 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (11 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y la solución se secó sobre sulfato sódico, después se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano. El producto se disolvió posteriormente en acetato de etilo (0,5 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 1,0 M en éter dietílico (0,5 ml) y se

añadió éter dietílico (10 ml). El sólido se retiró por filtración y se secó para dar 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, clorhidrato (51 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,61 min, MH<sup>+</sup> = 385.

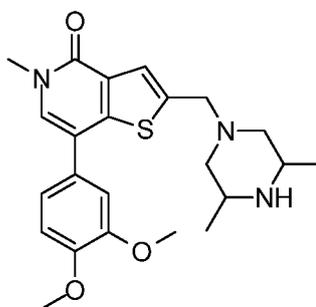
5 **Ejemplo 89: N-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida**



10 Una mezcla de N-((7-bromo-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 35, 40 mg, 0,11 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (25 mg, 0,14 mmol), carbonato potásico (46 mg, 0,33 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (8 mg, 10 % mol) en 1,2-DME (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-4 % en diclorometano. El producto impuro resultante se purificó de nuevo mediante MDAP para dar N-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida (41 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un cristal incoloro.

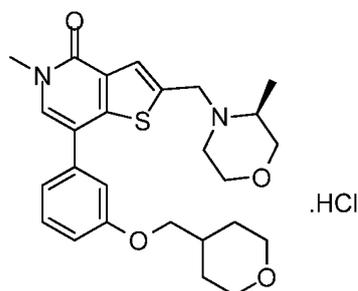
15 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,82 min, MH<sup>+</sup> = 423.

**Ejemplo 90: 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



20 A una solución de 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 33, 26 mg, 0,049 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió HCl 2 M en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas, después de lo cual se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró en Et<sub>2</sub>O, se filtró y se secó al vacío para dar clorhidrato de 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (23 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo.

25 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,65 min, MH<sup>+</sup> = 428.

**Ejemplo 91: clorhidrato de (S)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-7-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 A una solución agitada de (S)-7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Ejemplo 81, 90 mg, 0,243 mmol) en *N,N*-dimetilformamida ((5 ml) se añadió carbonato potásico (40,3 mg, 0,292 mmol), seguido de 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (0,096 ml, 0,729 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3,5 horas. Se añadió otra porción de carbonato potásico (40,3 mg, 0,292 mmol) y la reacción se agitó durante 90 minutos más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en una atmósfera de nitrógeno durante 48 horas. La reacción se calentó de nuevo a 100 °C y se agitó durante 90 minutos.

Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 7 % en DCM. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar (S)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-7-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona en forma de un aceite de color amarillo. El producto se disolvió posteriormente en acetato de etilo (1 ml) y se añadió HCl 1,0 M en éter dietílico (250 µl) para dar (S)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-7-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, clorhidrato (67 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,75 min, MH<sup>+</sup> = 469.

**Ejemplos 92 - 103**

Los Intermedios 71 - 82 se disolvieron en DCM (0,5 ml) y se trataron con TFA (0,5 ml). Las soluciones se dejaron reposar, se taparon, a ta durante 2,5 h. Las mezclas de reacción se evaporaron en una corriente de nitrógeno durante una noche y los residuos se disolvieron en MeOH (0,25 ml). Las soluciones se aplicaron a cartuchos SCX-2 de 1 g precondicionados con MeOH y se dejaron durante 5 min. Los cartuchos se lavaron con MeOH (5 ml), seguido de una solución de amoniaco 2 M en MeOH (5 ml). Los lavados básicos se evaporaron en una corriente de nitrógeno para dar los Ejemplos 92 - 103 listados en la tabla siguiente:

Ej. N.º	Nombre	Estructura	Masa (mg)	% de rendimiento	MH <sup>+</sup>	TR (min)
92	(R)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona		28	30	414	0,78
93	(R)-1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperazin-2-carboxamida		29	29	443	0,69

(continuación)

Ej. N.º	Nombre	Estructura	Masa (mg)	% de rendimiento	MH <sup>+</sup>	TR (min)
94	(S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona		37	38	414	0,78
95	1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)piperazin-2-carboxilato de metilo		24	24	458	0,81
96	7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((cis-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona		11	14	428	0,80
97*	(R)-2-((3-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona		32	29	456	0,99
98	(S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona		38	38	428	0,84
99	7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((piperidin-4-ilamino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona		18	19	414	0,72
100	(S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona		30	32	414	0,78

(continuación)

Ej. N.º	Nombre	Estructura	Masa (mg)	% de rendimiento	MH <sup>+</sup>	TR (min)
101	2-((3-aminopirrolidin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona		37	40	400	0,75
102	2-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona		33	35	414	0,75
103*	2-(((2-aminoetil)(metil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona		16	17	388	0,75

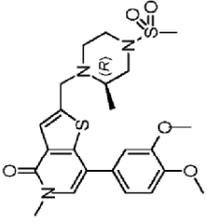
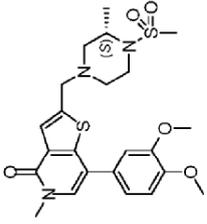
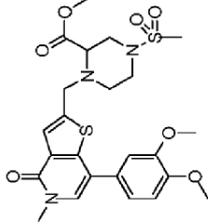
Todas las CLEM se realizaron usando el procedimiento de pH alto.  
 \*Nota, el Ejemplo 97 y el Ejemplo 103 se sometieron a purificación adicional mediante MDAP en una columna Xbridge C18 usando un gradiente de disolventes de carbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH10 con una solución de amoniaco y acetonitrilo.

**Ejemplos 104 -110**

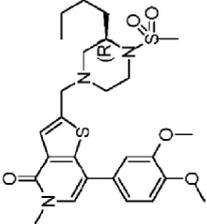
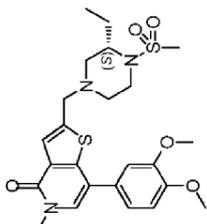
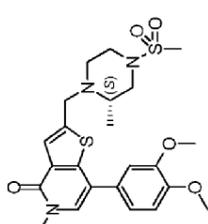
Los residuos para los Ejemplos 92, 94, 95, 97, 98, 100 y 101 (véase la tabla posterior para pesos) se disolvieron en DCM (0,2 ml) y piridina (0,2 ml). Las soluciones se trataron con cloruro de metanosulfonilo (véase la tabla posterior para volúmenes) y las mezclas de reacción se dejaron reposar a ta en recipientes cerrados durante 5 h. Las mezclas de reacción en una centrifugadora al vacío y se repartieron entre DCM (2 ml) y agua (2 ml). Las fases orgánicas se secaron a través de fritas hidrófobas y el disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno. Los residuos se purificaron por MDAP en una columna Xbridge C18 usando un gradiente de disolventes de carbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con una solución de amoniaco y acetonitrilo para dar los productos de sulfonamida.

5

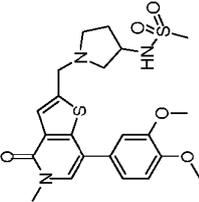
10

Ej. N.º	Amina del Ej. N.º	Masa de amina (mg)	volumen de CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl (µl)	Nombre y Estructura	Masa (mg)	% de rendimiento	MH <sup>+</sup>	TR (min)
104	92	16	31	(R)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperaz in-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona 	6,6	35	492	0,95
105	94	26	51	(S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metil-4-(metilsulfonil)piperaz in-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona 	6,2	20	492	0,98
106	95	11	20	1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-4-(metilsulfonil)piperaz in-2-carboxilato de metilo 	4,1	31	536	0,96

(Continuación)

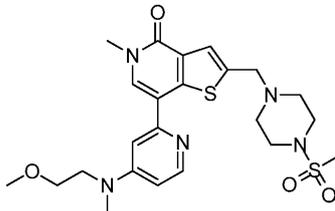
Ej. N.º	Amina del Ej. N.º	Masa de amina (mg)	volumen de CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl (µl)	Nombre y Estructura	Masa (mg)	% de rendimiento	MH <sup>+</sup>	TR (min)
107	97	23	41	(R)-2-((3-butil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona 	7,0	26	534	1,13
108	98	27	51	(S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3-etil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona 	7,0	22	506	1,03
109	100	19	38	(S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperaz in-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona 	10,1	44	492	0,95

(Continuación)

Ej. N.º	Amina del Ej. N.º	Masa de amina (mg)	volumen de CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl (µl)	Nombre y Estructura	Masa (mg)	% de rendimiento	MH <sup>+</sup>	TR (min)
110	101	27	55	<p><i>N</i>-[1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-<i>c</i>]piridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)metanosulfonamida</p> 	4,5	14	478	0,85

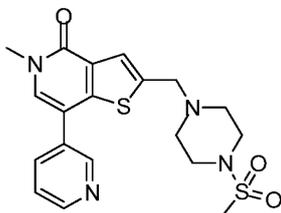
Todas las CLEM se realizaron usando el procedimiento de pH alto.

**Ejemplo 111: 7-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-2-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



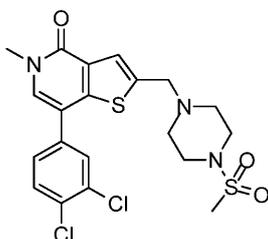
- 5 Etapa (i). Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 100 mg, 0,24 mmol), *bis*(pinacolato)boro (302 mg, 1,19 mmol), acetato potásico (93 mg, 0,95 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (17 mg, 10 % mol) en 1,4-dioxano (4 ml) se calentó en un microondas a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dejar un residuo oleoso de color negro.
- 10 Etapa (ii). Una mezcla del producto de la etapa (i), 2-cloro-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilpiridin-4-amina (para una preparación véase el Intermedio 86, 48 mg, 0,24 mmol), carbonato potásico (99 mg, 0,71 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (17 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La mezcla se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [metanol al 5 %/diclorometano], después se purificó de nuevo mediante MDAP para dar 7-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-2-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (9 mg, rendimiento del 7 %) en forma de un cristal incoloro.
- 15 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,45 min, MH<sup>+</sup> = 506.

**Ejemplo 112: 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



- 20 A una solución de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 148 mg, 0,352 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (64,9 mg, 0,528 mmol), en isopropanol (1,5 ml) en un vial para microondas se añadieron sucesivamente carbonato potásico (0,880 ml, 1,760 mmol) y PEPSI (23,92 mg, 0,035 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH/DMSO y se purificó mediante MDAP. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (29 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 25
- 30 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,43 min, MH<sup>+</sup> = 419.

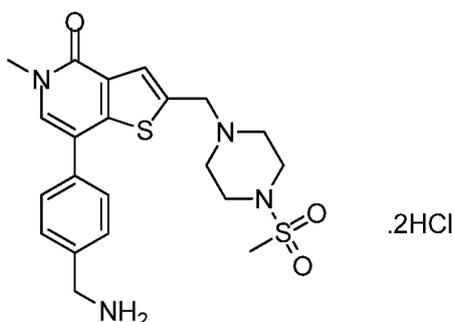
**Ejemplo 113: 7-(3,4-diclorofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



5 A una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 70 mg, 0,167 mmol), ácido (3,4-diclorofenil)borónico (38,1 mg, 0,200 mmol) y carbonato potásico (55,2 mg, 0,400 mmol) en isopropanol (2 ml) y agua (1 ml) se añadió catalizador de PEPPSI (34,0 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 minutos, después de lo cual se diluyó con una solución acuosa saturada de sulfato de amonio (aprox. 15 ml) y DCM (aprox. 10 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se transfirió a un embudo de separación. Las fases se separaron y después la fase acuosa se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color pardo-verde. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM para dar un aceite impuro de color amarillo. Este último se purificó de nuevo mediante MDAP para dar 7-(3,4-diclorofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (9 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-ppm 2,61-2,66 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 3,23-3,27 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,99 (s, 1H).

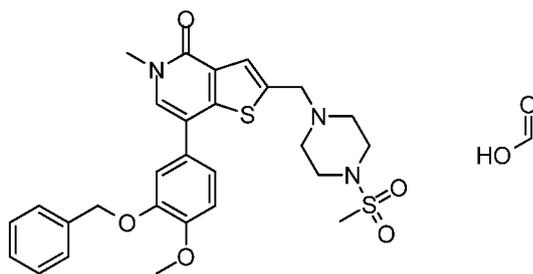
15 **Ejemplo 114: Diclorhidrato de 7-(4-(aminometil)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



20 A una solución de 4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (para una preparación véase el Intermedio 85, 118 mg, 0,216 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se trituró en Et<sub>2</sub>O, se filtró y se secó para dar diclorhidrato de 7-(4-(aminometil)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (112 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

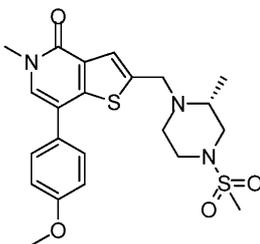
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,40 min, MH<sup>+</sup> = 447.

25 **Ejemplo 115: sal de ácido fórmico de 7-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

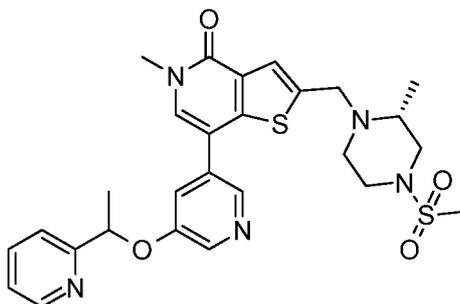


30 A una solución de 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 60 mg, 0,143 mmol) y ácido (3-(benciloxi)-4-metoxifenil)borónico (55,3 mg, 0,214 mmol) en isopropanol (3 ml) se añadieron sucesivamente carbonato potásico (0,357 ml, 0,714 mmol) y PEPPSI (9,70 mg, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 110 °C, después de lo cual se dejó enfriar a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante MDAP, usando un modificador de ácido fórmico y las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar sal de ácido fórmico de 7-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (19 mg, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,90 min, MH<sup>+</sup> = 554.

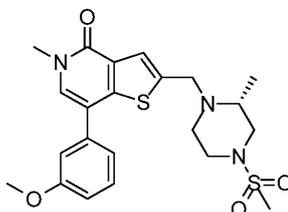
**Ejemplo 116: (R)-7-(4-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 Una mezcla de (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 21, 100 mg, 0,23 mmol), ácido (4-metoxifenil)borónico (53 mg, 0,35 mmol), carbonato potásico (95 mg, 0,69 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (16 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [metanol al 0-5 %/diclorometano] y el producto se trituró con éter dietílico para dar (R)-7-(4-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (40 mg, 0,087 mmol, rendimiento del 37,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,73 min, MH<sup>+</sup> = 462.

**Ejemplo 117: 5-metil-2-(((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

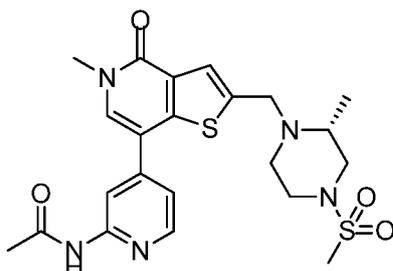
15 Una mezcla de (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 21, 340 mg, 0,783 mmol), carbonato potásico (325 mg, 2,348 mmol), PEPPSI (53,2 mg, 0,078 mmol) y ácido (±)-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)borónico (para una preparación véase el Intermedio 7, 319 mg, 1,307 mmol) en isopropanol (6 ml) y agua (2 ml) se calentó en un vial cerrado herméticamente a 130 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un cartucho equipado con una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío. El residuo se cargó en un cartucho de sílice de 50 g y se purificaron usando un gradiente de metanol al 0-10 %: DCM. Seguido de un gradiente adicional de metanol al 10-20 %:DCM. Las fracciones requeridas se combinaron y evaporaron al vacío.

20 El producto se disolvió en una mezcla 50:50 de metanol:DMSO (3 ml) y se purificaron adicionalmente por MDAP. Las fracciones requeridas se combinaron y evaporaron al vacío para dar 5-metil-2-(((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (149,6 mg, 0,270 mmol, rendimiento del 34,5 %) en forma de una goma de color amarillo. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,64 min, MH<sup>+</sup> = 554.

**Ejemplo 118: (R)-7-(3-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

Una mezcla de (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 21, 100 mg, 0,23 mmol), ácido (3-metoxifenil)borónico (53 mg, 0,35 mmol), carbonato potásico (95 mg, 0,69 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (16 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [metanol al 0-5 %/diclorometano] y el producto se trituró con éter dietílico para dar (*R*)-7-(3-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (65 mg, 0,141 mmol, rendimiento del 61,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,74 min, MH<sup>+</sup> = 462.

10 **Ejemplo 119: (*R*)-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida**

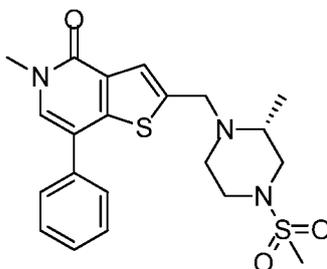


15 A una solución agitada de (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 21, 100 mg, 0,230 mmol) en isopropanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (121 mg, 0,460 mmol) [Solicitud Int. PCT WO2012021615(A1)], seguido de carbonato potásico (127 mg, 0,921 mmol) y catalizador de PEPPSI (15,64 mg, 0,023 mmol). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h.

20 Se añadió más cantidad de *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (61 mg, 0,115 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con cloroformo (30 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) antes de pasarse a través de un cartucho de Celite de 2,5 g. Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo (30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se trituró con éter dietílico para dar un sólido que se suspendió en MeOH (2 ml) y se sometió a reflujo a 70 °C durante 30 minutos.

25 La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó reposar durante una noche. El sólido se filtró a través de un embudo de filtro de vidrio pequeño y se lavó con metanol. El producto se suspendió de nuevo en MeOH (1 ml) y se sometió a reflujo durante 30 minutos. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó reposar durante una noche. El producto se filtró y se lavó con metanol (3 x 10 ml) para dar (*R*)-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (45 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 39,9 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,51 min, MH<sup>+</sup> = 490.

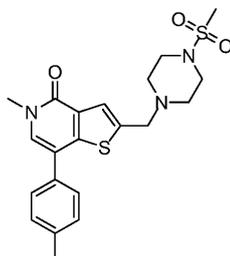
30 **Ejemplo 120: (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**



35 Una mezcla de (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (para una preparación véase el Intermedio 21, 100 mg, 0,23 mmol), ácido fenilborónico (42 mg, 0,34 mmol), carbonato potásico (95 mg, 0,69 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (16 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [metanol al 0-5 %/diclorometano] y el producto se trituró con éter dietílico para dar (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (65 mg, 0,151 mmol, rendimiento del

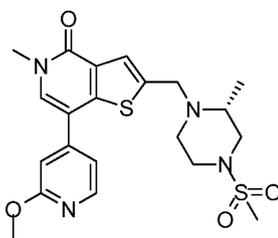
65,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino.  
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,73 min, MH<sup>+</sup> = 432.

**Ejemplo 121: 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(p-tolil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



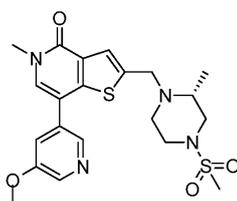
5 En una reacción de microondas de 2 - 5 ml se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 70 mg, 0,167 mmol), ácido p-tolilborónico (27,2 mg, 0,200 mmol) y carbonato potásico (55,2 mg, 0,400 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). Por último, a la reacción se añadió PEPPSI (34,0 mg, 0,05 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 30 minutos con 10 segundos de preagitación. Después de enfriarse, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y DCM (15 ml) y se pasó a través de Celite para retirar el catalizador de paladio. El filtrado se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se recogió mediante filtración al vacío y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0 - 5 % en DCM a lo largo de 20 volúmenes de columna. Las fracciones más puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El aceite se trituró con éter dietílico y se secó al horno durante una noche para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(p-tolil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (42,3 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color amarillo, CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,77 min, MH<sup>+</sup> = 432.

20 **Ejemplo 122: (R)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;**



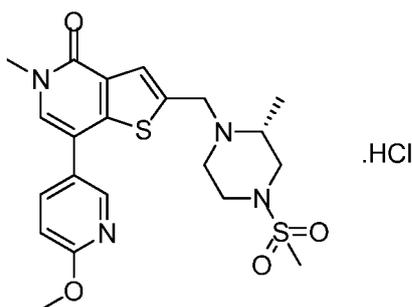
25 Una mezcla de (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 21, 100 mg, 0,23 mmol), ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (52 mg, 0,34 mmol), carbonato potásico (95 mg, 0,69 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (16 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [metanol al 0-5 %/diclorometano] y el producto se trituró con éter dietílico para dar (R)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (71 mg, 0,153 mmol, rendimiento del 66,7 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,64 min, MH<sup>+</sup> = 463.

30 **Ejemplo 123: (R)-7-(5-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;**



Una mezcla de (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (Intermedio 21, 100 mg, 0,23 mmol), ácido (5-metoxipiridin-3-il)borónico (52 mg, 0,34 mmol), carbonato potásico (95 mg, 0,69 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (16 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [metanol al 0-5 %/diclorometano] y el producto se trituró con éter dietílico para dar (*R*)-7-(5-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (58 mg, 0,125 mmol, rendimiento del 54,5 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,56 min, MH<sup>+</sup> = 463.

10 **Ejemplo 124: clorhidrato de (*R*)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**

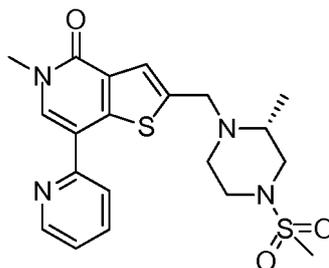


Una mezcla de (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (Intermedio 21, 100 mg, 0,23 mmol), ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (52 mg, 0,34 mmol), carbonato potásico (95 mg, 0,69 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (16 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [metanol al 0-5 %/diclorometano]. El producto se purificó adicionalmente mediante MDAP.

El producto se disolvió en acetato de etilo (0,5 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 1,0 M en éter dietílico (0,5 ml). El sólido se retiró por filtración, se lavó con éter y se secó para dar clorhidrato de (*R*)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (50 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 43,5 %) en forma de un sólido incoloro.

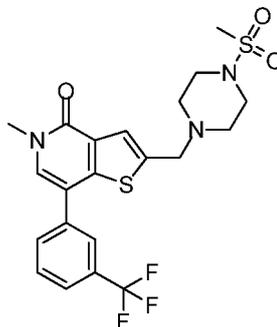
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,65 min, MH<sup>+</sup> = 463.

25 **Ejemplo 125: (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-2-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona**



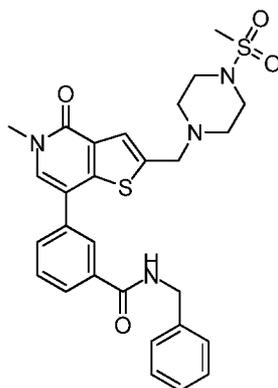
Una mezcla de (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (Intermedio 21, 100 mg, 0,23 mmol), 6-fenil-2-(piridin-2-il)-1,3,6,2-dioxazaborocano (309 mg, 1,15 mmol), ortofosfato potásico (147 mg, 0,69 mmol), yoduro de cobre (I) (22 mg, 0,12 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (16 mg, 10 % mol) en DMF seca desgasificada (4 ml) se calentó en el microondas a 150 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (x2) y salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [metanol al 0-5 %/diclorometano]. El producto se trituró con éter dietílico para dar (*R*)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-2-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (17 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 17,07 %) en forma de un sólido incoloro.

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,61 min, MH<sup>+</sup> = 433.

**Ejemplo 126: 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 En un vial de reacción de microondas de 5 ml se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 63 mg, 0,150 mmol), ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico (34,2 mg, 0,180 mmol) y carbonato potásico (49,7 mg, 0,360 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). Después, a la reacción se añadió PEPPSI (34,0 mg, 0,05 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el reactor de microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 30 minutos con 10 segundos de preagitación. Después de enfriarse, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y se mezcló con DCM (10 ml). La solución se pasó a través de Celite para retirar el paladio. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se recogió usando filtración al vacío y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo.

15 El aceite se trituró con éter dietílico y se secó en el horno durante una noche para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (44,1 mg, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color rosa pálido, CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,86 min, MH<sup>+</sup> = 486.

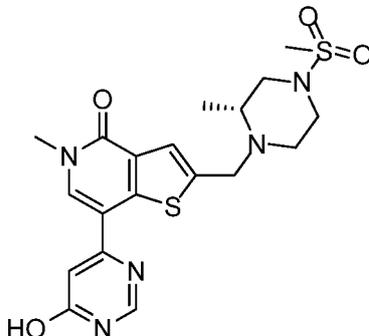
**Ejemplo 127: N-bencil-3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)benzamida**

20 En un vial de reacción de 2 - 5 ml se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 100 mg, 0,238 mmol), seguido de ácido (3-(bencilcarbamoyl)fenil)borónico (Combi-Blocks Inc., 72,8 mg, 0,285 mmol), carbonato potásico (79 mg, 0,571 mmol) y por último PEPPSI (34,0 mg, 0,05 mmol) en una solución de isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el reactor de microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 30 minutos con 10 segundos de preagitación. La reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se agitó con DCM (20 ml). La solución se pasó a través de Celite para retirar el paladio.

30 El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para dar una espuma de color pardo claro. El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 25 g y el producto se eluyó en MeOH al 0 - 5 % en DCM a lo largo de 25 volúmenes de columna para dar un aceite de color amarillo pálido. El aceite se trituró con éter dietílico para dar N-bencil-3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)benzamida (93 mg, 0,169 mmol, rendimiento del 71,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino,

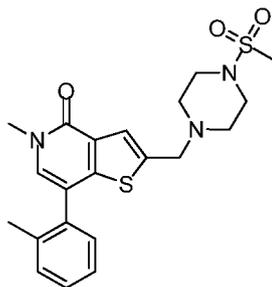
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,75 min, MH<sup>+</sup> = 551.

**Ejemplo 128: (R)-7-(6-hidroxi-pirimidin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

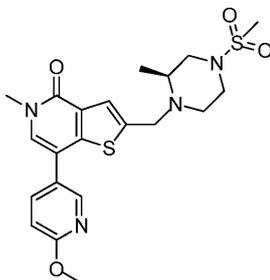


- 5 En un vial de reacción de microondas se añadió (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 21, 100 mg, 0,230 mmol), seguido de bis(pinacolato)boro (292 mg, 1,151 mmol), acetato potásico (90 mg, 0,921 mmol) y catalizador de PdCl<sub>2</sub>(dppf) (16,85 mg, 0,023 mmol) en una solución de 1,4-dioxano (4 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de Celite de 2,5 g y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a un vial de reacción de microondas que contenía 6-bromopirimidin-4-ol (40,3 mg, 0,230 mmol), carbonato potásico (95 mg, 0,691 mmol). Se añadió catalizador de PdCl<sub>2</sub>(dppf) (16,85 mg, 0,023 mmol) junto con 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (25 ml) y el producto se extrajo de la fase acuosa con DCM (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0-10 % en DCM para dar (R)-7-(6-hidroxi-pirimidin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (10 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 9,66 %), en forma de un sólido de color pardo claro.
- 10
- 15
- 20 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,44 min, MH<sup>+</sup> = 450.

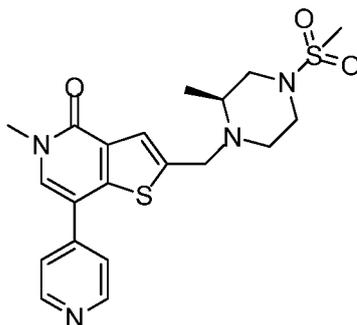
**Ejemplo 129: 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(o-tolil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



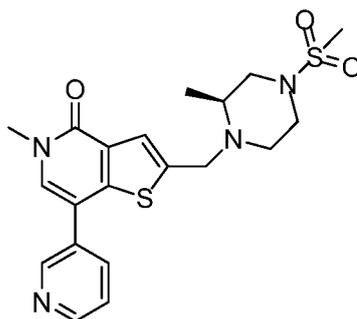
- En un vial de reacción de microondas de 5 ml se añadió 7-bromo-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 69, 70 mg, 0,167 mmol), ácido o-tolilborónico (27,2 mg, 0,200 mmol), carbonato potásico (55,2 mg, 0,400 mmol), isopropanol (2 ml) y agua (1 ml). Por último se añadió catalizador de PEPPSI (34,0 mg, 0,05 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator con 10 segundos de preagitación a 130 °C durante 30 minutos. Después de enfriarse, la reacción se diluyó con una solución de cloruro de amonio (15 ml) y DCM (15 ml) y se filtró al vacío a través de Celite. El filtrado se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se recogió usando filtración al vacío y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite de color pardo pálido. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0-10 % en DCM para dar 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(o-tolil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (66 mg, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color pardo claro.
- 25
- 30
- 35 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,77 min, MH<sup>+</sup> = 432.

**Ejemplo 130: (S)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 Una mezcla de (S)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 88, 150 mg, 0,34 mmol), ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (66 mg, 0,43 mmol), carbonato potásico (143 mg, 1,04 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (25 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [metanol al 0-4 %/diclorometano] y el producto se trituró con éter dietílico para dar (S)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (83 mg, 0,179 mmol, rendimiento del 52,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,66 min, MH<sup>+</sup> = 463.

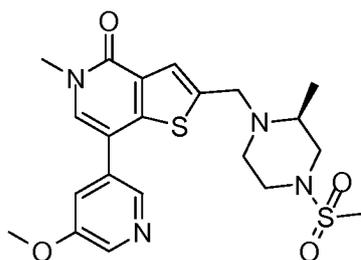
**Ejemplo 131: (S)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

15 Una mezcla de (S)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 88, 150 mg, 0,34 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (53 mg, 0,43 mmol), carbonato potásico (143 mg, 1,04 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (25 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [metanol al 0-5 %/diclorometano] y el producto se trituró con éter dietílico para dar (S)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (83 mg, 0,192 mmol, rendimiento del 55,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,41 min, MH<sup>+</sup> = 433.

**Ejemplo 132: (S)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

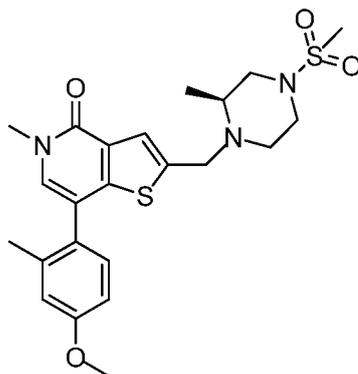
Una mezcla de (S)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 88, 150 mg, 0,34 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (53 mg, 0,43 mmol), carbonato potásico (143 mg, 1,04 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (25 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [metanol al 0-5 %/diclorometano] y el producto se trituró con éter dietílico para dar (S)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (54 mg, 0,125 mmol, rendimiento del 36,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,45 min, MH<sup>+</sup> = 433.

10 **Ejemplo 133:** (S)-7-(5-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

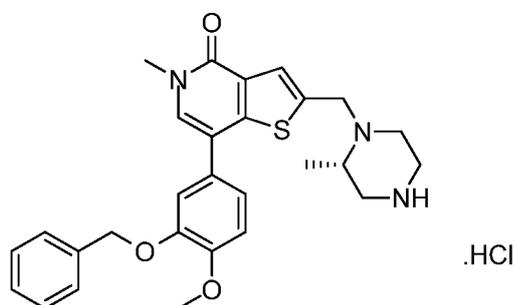


Una mezcla de (S)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 88, 100 mg, 0,23 mmol), ácido (5-metoxipiridin-3-il)borónico (55 mg, 0,36 mmol), carbonato potásico (95 mg, 0,69 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (16 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [metanol al 0-4 %/diclorometano] y el producto se trituró con éter dietílico para dar (S)-7-(5-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (52 mg, 0,112 mmol, rendimiento del 48,8 %) en forma de un sólido de color gris. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,56 min, MH<sup>+</sup> = 463.

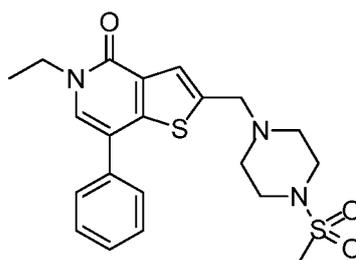
20 **Ejemplo 134:** (S)-7-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



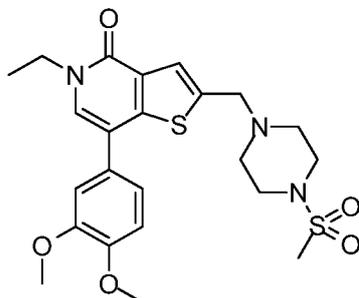
25 Una mezcla de (S)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 88, 150 mg, 0,34 mmol), ácido (4-metoxi-2-metilfenil)borónico (73 mg, 0,44 mmol), carbonato potásico (143 mg, 1,04 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (24 mg, 10 % mol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [metanol al 0-5 %/diclorometano] y el producto se trituró con éter dietílico para dar (S)-7-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (49 mg, 0,103 mmol, rendimiento del 29,8 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,78 min, MH<sup>+</sup> = 476.

**Ejemplo 135: clorhidrato de (S)-7-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

- 5 A una solución de 4-((7-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (Intermedio 68, 1,9 mg, 3,22  $\mu$ mol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró en éter, se filtró y se secó al vacío para dar clorhidrato de (S)-7-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (1,6 mg) en forma de un sólido de color beige.
- 10 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,83 min, MH<sup>+</sup> = 490.

**Ejemplo 136: 5-etil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

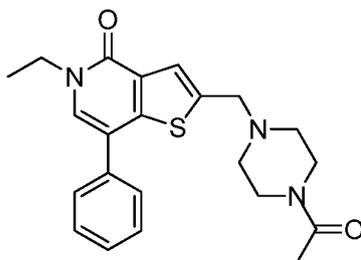
- 15 En un matraz de fondo redondo de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno y equipado con un condensador de reflujo y una barra de agitación se añadió 5-etil-4-oxo-7-fenil-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 31,95 mg, 0,335 mmol) en DCM (5 ml). Después, a la reacción se añadió 1-(metilsulfonil)piperazina (83 mg, 0,503 mmol) y ácido acético (0,029 ml, 0,503 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se volvió rápidamente una suspensión de color amarillo. Después, a la mezcla de reacción se añadió triacetoxiborohidruro sódico (355 mg, 1,676 mmol) y la temperatura se elevó a 40 °C. Después de 1 hora, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente.
- 20 La reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se transfirió a un embudo de separación. El producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (aprox. 10 ml). La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado se recogió en un matraz de fondo redondo de 150 ml usando una cubeta de filtro y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un sólido oleoso de color amarillo.
- 25 El residuo era insoluble en un pequeño volumen de MeOH por lo que se añadió un pequeño volumen de DCM. La solución se transfirió a una columna SCX de 1 g y se dejó filtrar por gravedad. Después, la columna se enjuagó con MeOH (3 volúmenes de columna) para retirar impurezas. Después, el producto se recogió enjuagando la columna con amoníaco 2,0 M en MeOH (3 volúmenes de columna) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo pálido. Este se puso en el horno de vacío durante una noche para dar un sólido de color amarillo, 5-etil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (102,4 mg, 0,237 mmol, rendimiento del 70,8 %).
- 30 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,83 min, MH<sup>+</sup> = 432.

**Ejemplo 137: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 32, 95 mg, 0,277 mmol) disuelto en diclorometano (5 ml). Después, a la solución se añadió 1-(metilsulfonyl)piperazina (68,1 mg, 0,415 mmol) y ácido acético (0,024 ml, 0,415 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, a la reacción se añadió triacetoxiborohidruro sódico (293 mg, 1,383 mmol) y se calentó a 40 °C durante varias horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente.

La reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se transfirió a un embudo de separación. El producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con salmuera. La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio y el filtrado se recogió usando filtración al vacío. El disolvente se retiró a presión reducida para producir un aceite de color amarillo.

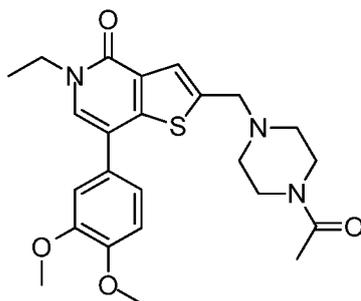
El material en bruto se disolvió en un pequeño volumen de DCM y MeOH y se transfirió a una columna SCX de 1 g. El producto se dejó eluir a través de la columna por gravedad. La columna se enjuagó con MeOH (3 volúmenes de columna) para retirar impurezas. El producto se eluyó en amoníaco 2,0 M en MeOH (3 volúmenes de columna) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un sólido de color blanco con un residuo oleoso. El producto se secó en un horno de vacío para dar un sólido de color amarillo pálido, 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (108,1 mg, 0,220 mmol, rendimiento del 79 %). CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,74 min, MH<sup>+</sup> = 492.

**Ejemplo 138: 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-5-etil-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

En un matraz de fondo redondo de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno y equipado con una barra de agitación y un condensador de reflujo se añadió 5-etil-4-oxo-7-fenil-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 31,95 mg, 0,335 mmol) en diclorometano (5 ml). Después, a la reacción se añadió 1-(piperazin-1-il)etanona (64,5 mg, 0,503 mmol) y ácido acético (0,029 ml, 0,503 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Finalmente, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (355 mg, 1,676 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 40 °C durante una hora.

El producto se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se transfirió a un embudo de separación. El producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El material en bruto se disolvió en un pequeño volumen de MeOH y DCM y se transfirió a una columna SCX de 1 g. El producto se dejó eluir por gravedad. Después, la columna se enjuagó con MeOH (3 volúmenes de columna) para retirar impurezas. Después, el producto se eluyó con amoníaco 2,0 M en MeOH (3 volúmenes de columna) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El producto se puso en el horno de vacío durante una noche para dar un sólido de color amarillo, 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-5-etil-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (96,5 mg, 0,244 mmol, rendimiento del 72,8 %).

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,70 min, MH<sup>+</sup> = 396.

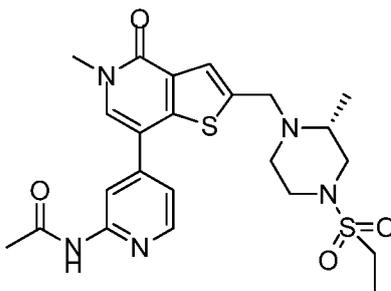
**Ejemplo 139: 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-etiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 32, 95 mg, 0,277 mmol) disuelto en DCM (5 ml). A la solución se añadió 1-(piperazin-1-il)etanona (53,2 mg, 0,415 mmol) y ácido acético (0,024 ml, 0,415 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, a la reacción se añadió triacetoxiborohidruro sódico (293 mg, 1,383 mmol) y se calentó a 40 °C durante 2 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente.

La reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se transfirió a un embudo de separación. El producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado se recogió usando filtración al vacío y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo.

El material en bruto se disolvió en un pequeño volumen de MeOH y DCM (aprox. 2 ml) y se transfirió a una columna SCX de 1 g. El producto se dejó eluir por gravedad. Después, la columna se enjuagó con MeOH (3 volúmenes de columna) para retirar impurezas. El producto se eluyó en amoniaco 2,0 M en MeOH (3 volúmenes de columna) para dar un aceite de color amarillo. Al producto se añadieron unas pocas gotas de éter dietílico y se raspó cuidadosamente con una espátula de metal que promovió la precipitación de un sólido de color amarillo. Después, se retiró por soplado éter dietílico en una atmósfera de nitrógeno a 40 °C y el producto se secó en el horno durante una noche para dar un sólido de color amarillo pálido, 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-etiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (83,5 mg, 0,183 mmol, rendimiento del 66,3 %).

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,70 min, MH<sup>+</sup> = 456.

**Ejemplo 140: (R)-N-(4-(2-((4-(etilsulfonil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida**

En un vial de reacción de microondas se añadió (R)-7-bromo-2-((4-(etilsulfonil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 92) (102 mg, 0,227 mmol), seguido de N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (119 mg, 0,455 mmol), carbonato potásico (126 mg, 0,910 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (15,97 mg, 0,023 mmol) en una solución de 1,2-DME (3 ml) y agua (0,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 20 min en el reactor de microondas Biotage Initiator con 10 segundos de preagitación. Después de enfriarse, la reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó en MeOH al 0-5 % en DCM para dar un aceite de color amarillo. El material se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (105 mg, 0,208 mmol, rendimiento del 92 %), en forma de un sólido de color amarillo pálido.

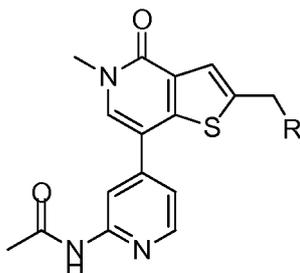
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,55 min, MH<sup>+</sup> = 504.

**Ejemplos 141 -155**

Los siguientes ejemplos (141-155) se prepararon como parte de una variedad usando el procedimiento ilustrado a

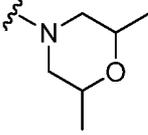
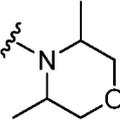
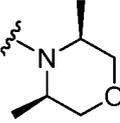
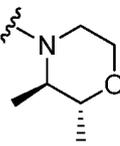
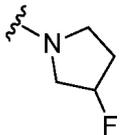
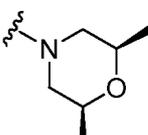
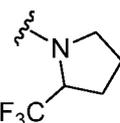
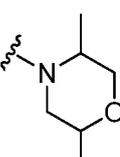
continuación.

- 5 Una alícuota (0,4 ml, 0,1 mmol) de solución madre de *N*-(4-(2-(bromometil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (Intermedio 94) en DMSO (706 mg, 1,8 mmol en 7,2 ml) se dispensó a cada uno de un conjunto de aminas pesadas previamente adecuadas (0,120 mmol) en viales de microondas. Finalmente, se añadió carbonato potásico (0,041 g, 0,300 mmol) a cada vial y las reacciones se cerraron herméticamente y se calentaron en un reactor de microondas a 110 °C durante 30 min. Después de enfriar las reacciones, las muestras se purificaron por MDAP en una columna Xbridge usando MeCN/agua con un modificador de carbonato de amonio. El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno para dar el producto requerido. CLEM (2 min, pH alto).

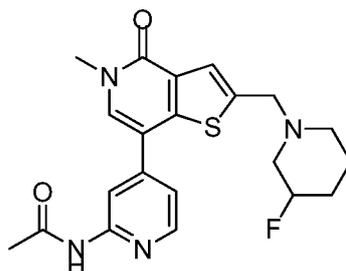


Ejemplo	Nombre	R	TR min	MH <sup>+</sup>
141	<i>N</i> -(4-(2-((3-isopropilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,52	441
142	( <i>R</i> )- <i>N</i> -(4-(2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,43	401
143	( <i>R</i> )- <i>N</i> -(4-(2-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,41	399
144	<i>N</i> -(4-(2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,44	415
145	<i>N</i> -(4-(5-metil-4-oxo-2-((3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,52	451
146	1-((7-(2-acetamidopiridin-4-il)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-2-il)metil)piperidin-2-carboxamida		0,43	440
147	<i>N</i> -(4-(5-metil-2-((2-metilmorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,46	413

(continuación)

Ejemplo	Nombre	R	TR min	MH <sup>+</sup>
148	<i>N</i> -(4-(2-((2,6-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,49	427
149	<i>N</i> -(4-(2-((3,5-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,47	427
150	<i>N</i> -(4-(2-(((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3,5-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,46	427
151	<i>N</i> -(4-(2-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2,3-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,47	427
152	<i>N</i> -(4-(2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,43	401
153	<i>N</i> -(4-(2-(((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2,6-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,49	427
154	<i>N</i> -(4-(5-metil-4-oxo-2-((2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,90	451
155	<i>N</i> -(4-(2-((2,5-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2- <i>c</i> ]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,48	427

**Ejemplo 144:** *N*-(4-(2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida



**Preparación alternativa**

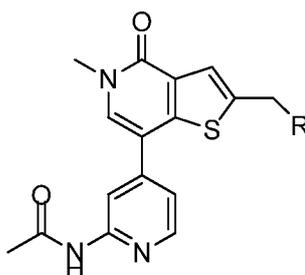
- Una mezcla de 7-bromo-2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (Intermedio 96) (200 mg, 0,56 mmol), *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (219 mg, 0,84 mmol), carbonato potásico (385 mg, 2,78 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (20 mg, 5 % mol) en tolueno (2 ml) y etanol (2 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH al 0-5 %/DCM] para dar el compuesto del título (127 mg, 0,306 mmol, rendimiento del 55,0 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,48 minutos, MH<sup>+</sup> = 415.
- Este material se separó en sus dos enantiómeros componentes mediante HPLC preparativa quiral. se disolvieron 150 mg de racemato a una tasa de 30 mg por 2 ml de EtOH y se inyectaron porciones de 2 ml en una columna Chiralpak IC de 2 cm x 25 cm. La columna se eluyó con EtOH al 30 %/Hexano, caudal = 15 ml/min, longitud de onda 230 nm. Las fracciones adecuadas se combinaron, se concentraron, se disolvieron de nuevo en DCM y se concentraron de nuevo para dar los dos enantiómeros:
- Ejemplo 144A: 37 mg. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,48 min, MH<sup>+</sup> = 415. Pureza enantiomérica según HPLC quiral = >99 % e.e.  
Ejemplo 144B: 38mg. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,48 min, MH<sup>+</sup> = 415. Pureza enantiomérica según HPLC quiral = 95 % e.e.

La estereoquímica absoluta no se asignó.

**Ejemplos 156 - 161**

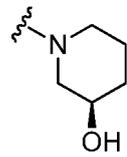
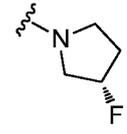
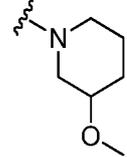
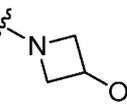
Los siguientes ejemplos (156-161) se prepararon como parte de una variedad usando el procedimiento ilustrado mediante el que se indica a continuación.

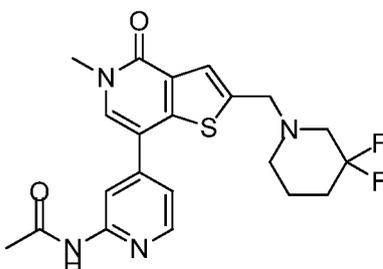
- Una alícuota (0,4 ml, 0,1 mmol) de solución madre de *N*-(4-(2-(bromometil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida (Intermedio 94) en DMF (235 mg, 0,6 mmol en 2,4 ml) se dispensó a cada uno de un conjunto de aminas pesadas previamente adecuadas (0,120 mmol) en viales de microondas. Finalmente, se añadió DIPEA (50 ul, 0,286 mmol) a cada vial y las reacciones se cerraron herméticamente y se calentaron en un reactor de microondas a 110 °C durante 30 min. Después de enfriar las reacciones, las muestras se purificaron por MDAP en una columna Xbridge usando MeCN/agua con un modificador de carbonato de amonio. El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno para dar el producto requerido. CLEM (2 min, pH alto). \* se usó DMSO como disolvente para el Ejemplo 161



Ejemplo	Nombre	Producto	TR min	MH <sup>+</sup>
156	( <i>S</i> )- <i>N</i> -(4-(2-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,43	413
157	( <i>S</i> )- <i>N</i> -(4-(2-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,42	399

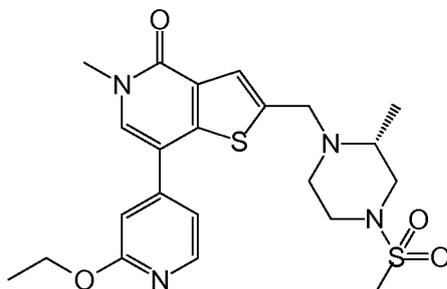
(continuación)

Ejemplo	Nombre	Producto	TR min	MH <sup>+</sup>
158	(R)-N-(4-(2-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,43	413
159	(S)-N-(4-(2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,44	401
160	N-(4-(2-((3-metoxipiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,48	427
161*	N-(4-(2-((3-hidroxiazetidín-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida		0,42	385

**Ejemplo 162: N-(4-(2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida**

- 5 Se disolvieron 7-bromo-2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 95) (100 mg, 0,265 mmol), N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (104 mg, 0,398 mmol), carbonato potásico (183 mg, 1,325 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (9,30 mg, 0,013 mmol) en etanol (2 ml) y tolueno (2 ml) y se calentaron en un reactor de microondas durante 20 min a 120 °C. Se añadió EtOAc (20 ml), la mezcla se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se disolvió en una
- 10 pequeña cantidad de DCM y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 0-5 %/DCM. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite de color amarillo. Este se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (59 mg, 0,136 mmol, rendimiento del 51,5 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,89 min, MH<sup>+</sup> = 433.

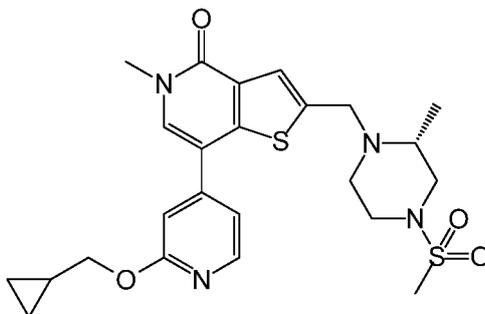
15

**Ejemplo 163: (R)-7-(2-etoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 Se mezclaron *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio(0) (19,07 mg, 0,017 mmol), (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 21) (143 mg, 0,33 mmol), carbonato sódico (280 mg, 2,64 mmol) y 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermedio 107) (93 mg, 0,371 mmol) en 1,2-DME (4 ml) y se calentaron en el microondas durante 2 h a 120 °C. Se añadió más cantidad de *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio(0) (19,07 mg, 0,017 mmol) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 3 h. Se añadió más cantidad de *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio(0) (19,07 mg, 0,017 mmol), la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua, se filtró y la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía [MeOH al 0-5 % en DCM] y las fracciones que contenían el producto se concentraron, después se purificaron adicionalmente mediante MDAP. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y se purificaron una vez más mediante MDAP. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío, después se disolvieron en MeOH y se pasaron a través de una columna de aminopropilo de 1 g, eluyendo con MeOH.

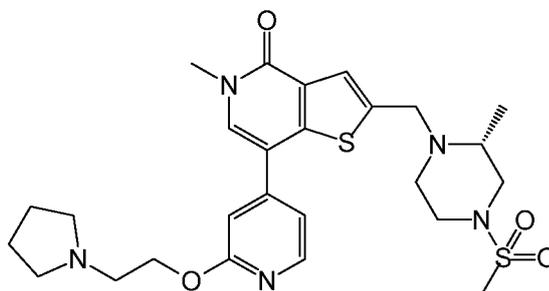
El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 8,3 %).

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,72 min, MH<sup>+</sup> = 477.

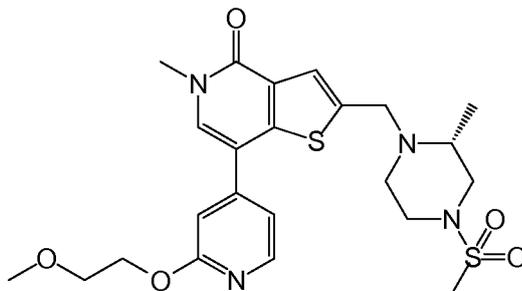
**Ejemplo 164: (R)-7-(2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

25 Se mezclaron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (18,62 mg, 0,016 mmol), (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 21) (140 mg, 0,322 mmol), carbonato sódico acuoso (1,289 ml, 2,58 mmol) y 2-(ciclopropilmetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermedio 108) (111 mg, 0,403 mmol) en 1,2-DME (3 ml) y se calentaron en el microondas durante 2 h a 120 °C. La reacción se diluyó con EtOAc y agua, se filtró y la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía [MeOH al 0-5 % en DCM] y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, se purificaron adicionalmente mediante MDAP para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 9,9 %).

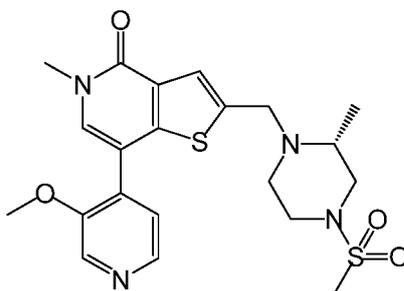
30 CLEM (2 min, pH alto): Tr = 1,10 min, MH<sup>+</sup> = 503.

**Ejemplo 165: (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de los Intermedios 21 y 109 usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 164 (39 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 21,7 %).  
CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,96 min, MH<sup>+</sup> = 546.

**Ejemplo 166: (R)-7-(2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

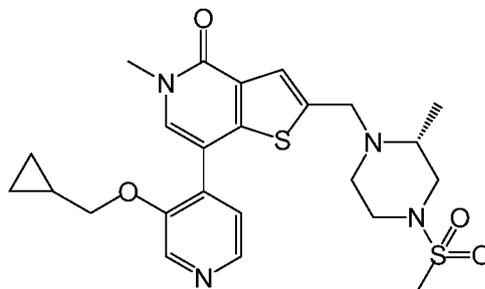
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de los Intermedios 21 y 110 usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 164 (28 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 18,5 %).  
CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,91 min, MH<sup>+</sup> = 507.

**Ejemplo 167: (R)-7-(3-metoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

- 15 Se mezclaron ácido (3-metoxipiridin-4-il)borónico (Combi-Blocks) (100 mg, 0,654 mmol), (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 21) (250 mg, 0,576 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio(0) (33,3 mg, 0,029 mmol) y carbonato sódico acuoso (2,302 ml, 4,60 mmol) en 1,2-DME (3 ml) y se calentaron en el microondas durante 2 h a 120 °C. Se añadieron más cantidad de ácido (3-metoxipiridin-4-il)borónico (40 mg, 0,262 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio(0) (33,3 mg, 0,029 mmol) y la reacción se calentó de nuevo a 120 °C durante 2 h en el microondas. La reacción se diluyó con EtOAc y agua, se filtró y la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en etanol y se pasó a través de una columna SCX de 10 g, eluyendo con MeOH, después amoniaco (2 M en MeOH). El disolvente se retiró por evaporación para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [EtOH al 5-40 % en EtOAc] y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (36 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 13,5 %).
- 20
- 25

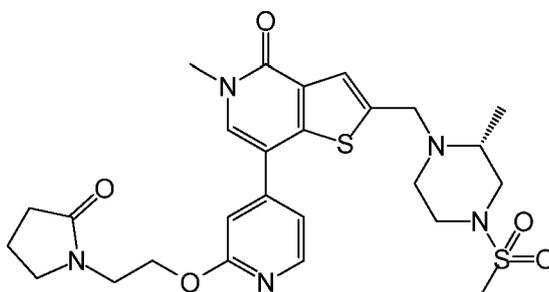
CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,76 min, MH<sup>+</sup> = 463.

**Ejemplo 168: (R)-7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



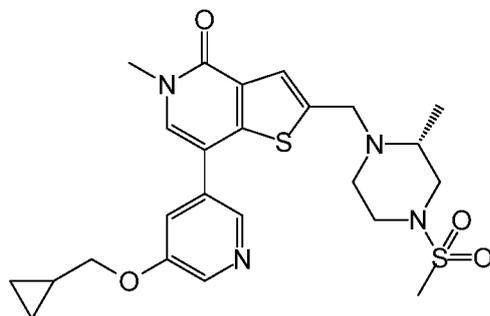
5 Se mezclaron 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermedio 111) (73,7 mg, 0,268 mmol), (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 21) (100 mg, 0,230 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio(0) (13,30 mg, 0,012 mmol) y carbonato sódico acuoso (0,921 ml, 1,842 mmol) en 1,2-DME (3 ml) y se calentaron en el microondas durante 2 h a 120 °C. La reacción se diluyó con EtOAc y agua y se filtró. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío, y el producto en  
10 bruto se purificó mediante MDAP. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío y se purificaron adicionalmente mediante MDAP. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío, se disolvieron en MeOH y se eluyeron con MeOH a través de un cartucho de aminopropilo de 10 g. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (58 mg, 0,115 mmol, rendimiento del 50,1 %).  
CLEM (2 min, Fórmico): Tr = 0,59 min, MH<sup>+</sup> = 503.

15 **Ejemplo 169: (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

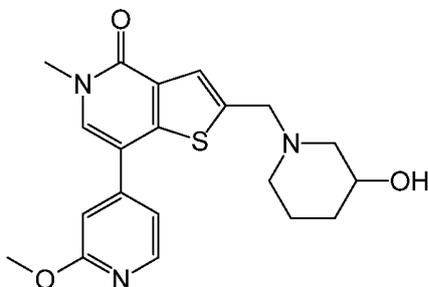


20 A una suspensión de (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 21) (100 mg, 0,230 mmol), 1-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona en bruto (Intermedio 116) (361 mg, 42 % p/p, 0,456 mmol) y carbonato potásico (95 mg, 0,691 mmol) en 1,2-DME (3 ml) en un vial para microondas, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (13,30 mg, 0,012 mmol). El vial se cerró herméticamente y se puso en un microondas Biotage Initiator durante 2 h a 120 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar un aceite de color pardo. El residuo se disolvió en DMSO (3 ml) y se purificó mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó de nuevo mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se redujeron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (14 mg, rendimiento del 10,9 %).  
25 CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,82 min, MH<sup>+</sup> = 560.

30

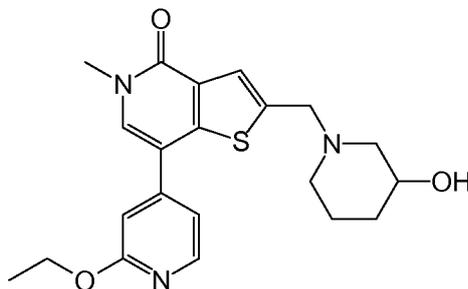
**Ejemplo 170: (R)-7-(5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 A una suspensión agitada de (3-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en bruto (Intermedio 117) (619 mg, 23 % p/p, 0,517 mmol) en 1,2-DME (4 ml), se añadió carbonato potásico (293 mg, 2,118 mmol), (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 21) (130 mg, 0,3 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) (0,015 g, 0,013 mmol). Esto se cerró herméticamente en un vial para microondas y se calentó en un microondas Biotage a 120 °C durante 2 h. Después, se añadió más cantidad de (R)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (50 mg) junto con *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) (5 mg). La reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h más. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 30 ml). El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO (5 ml) y se purificó mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX (1 g). El producto se eluyó con amoníaco 2 M en MeOH. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (26,4 mg, 17,5 %). CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,97 min, MH<sup>+</sup> = 503.

**Ejemplo 171: 2-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

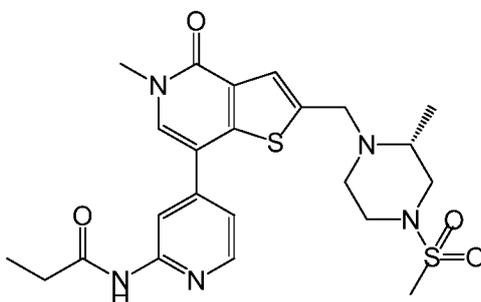
20 Se mezclaron juntos 7-bromo-2-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 118) (125 mg, 0,35 mmol), 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermedio 112) (94 mg, 0,4 mmol), cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (12,28 mg, 0,018 mmol) y carbonato potásico (145 mg, 1,050 mmol) en 1,2-DME (3 ml) y agua (0,5 ml) y se calentaron en el microondas durante 1 h a 120 °C. Se añadió más cantidad de cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (12,28 mg, 0,018 mmol) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 3 h. La solución se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. Las fases acuosa y orgánica se filtraron juntas y después se separaron. La fase orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío y se purificó mediante MDAP.

Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, después se disolvieron en MeOH y se cargaron en una columna de aminopropilo de 2 g, que se eluyó con MeOH. El eluyente se concentró, después se disolvió de nuevo en MeOH, después se cargó en un cartucho SCX de 500 mg. Las elución con amoníaco 2 M en MeOH y después la concentración al vacío dieron el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (10 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 7,4 %). CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,55 min, MH<sup>+</sup> = 386.

**Ejemplo 172: 7-(2-etoxipiridin-4-il)-2-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

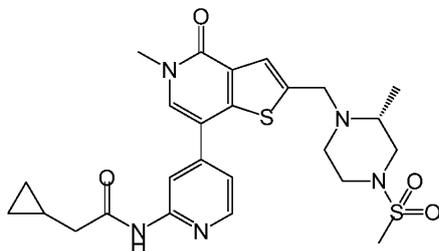
Se mezclaron 7-bromo-2-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 118) (118 mg, 0,33 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (19,07 mg, 0,017 mmol), carbonato sódico (280 mg, 2,64 mmol) y 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermedio 107) (92 mg, 0,371 mmol) en 1,2-DME (4 ml) y se calentaron en el microondas durante 2 h a 120 °C. Se añadió PEPSI (11,24 mg, 0,017 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C durante 1,5 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua y se filtró y después las fase orgánica se separó y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH al 0-5 % en DCM]. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío y después se purificaron mediante MDAP. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío y después se disolvieron en MeOH, se cargaron en una columna de aminopropilo de 2 g. La elusión con MeOH y después la concentración al vacío dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 7,6 %).

CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,61 min, MH<sup>+</sup> = 400.

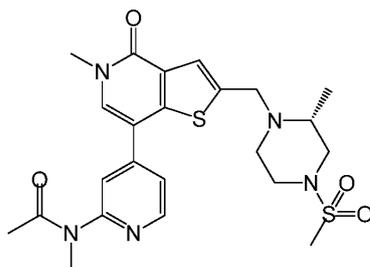
**Ejemplo 173: (R)-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)propionamida**

Se mezclaron *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propionamida (Intermedio 113) (80 mg, 0,291 mmol), (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 21) (115 mg, 0,265 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) (15,30 mg, 0,013 mmol) y carbonato sódico acuoso (1,059 ml, 2,118 mmol) y se calentaron en el microondas durante 2 h a 120 °C. La reacción se diluyó con EtOAc y agua y se filtró, después la fase orgánica se separó y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó mediante MDAP. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío y después se purificaron adicionalmente dos veces con MDAP. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron al vacío, se disolvieron en MeOH y se eluyeron a través de un cartucho de aminopropilo de 1 g con MeOH. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (23 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 17,25 %).

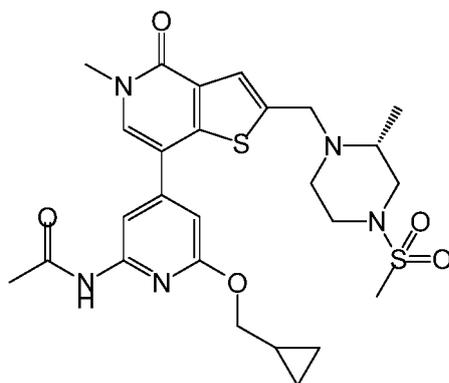
CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,58 min, MH<sup>+</sup> = 504.

**Ejemplo 174: (R)-2-ciclopropil-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida**

5 Se mezclaron *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (Intermedio 114) (93 mg, 0,322 mmol), (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (Intermedio 21) (120 mg, 0,276 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) (15,96 mg, 0,014 mmol) y carbonato sódico acuoso (1,105 ml, 2,210 mmol) en 1,2-DME (3 ml) y se calentaron en el microondas durante 2 h a 120 °C. La reacción se diluyó con EtOAc y agua y después se filtró. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó con MDAP. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 17,6 %).  
10 CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,84 min, MH<sup>+</sup> = 516.

**Ejemplo 175: (R)-N-metil-N-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida**

15 Se mezclaron *N*-metil-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Intermedio 115) (85 mg, 0,309 mmol), (*R*)-7-bromo-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (Intermedio 21) (115 mg, 0,265 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) (15,30 mg, 0,013 mmol) y carbonato sódico acuoso (1,059 ml, 2,118 mmol) en 1,2-DME (3 ml) y se calentaron en el microondas durante 2 h a 120 °C. La reacción se diluyó con EtOAc y agua y después se filtró. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó con MDAP. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío, se disolvieron en MeOH y se pasaron a una columna de aminopropilo de 5 g, eluyendo con MeOH. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se purificó con MDAP para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (12 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 9,0 %).  
20 CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,75 min, MH<sup>+</sup> = 504.

**Ejemplo 176: (R)-N-(6-(ciclopropilmetoxi)-4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida**

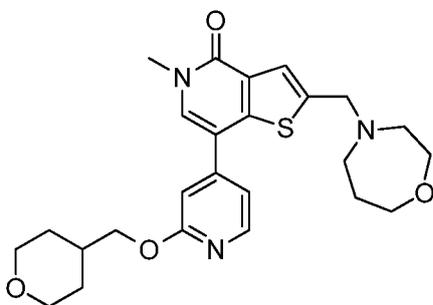
A una suspensión agitada de (*R*)-7-(2-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)-

5 piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 121) (30 mg, 0,056 mmol), carbonato de cesio (24 mg), acetamida (4 mg) y Xantphos (3 mg) en 1,4-dioxano (1 ml), se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2 mg). La reacción se dejó a reflujo durante 24 h. Se añadieron carbonato de cesio adicional (24 mg), acetamida (4 mg), Xantphos (3 mg) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2 mg) y la reacción se sometió a reflujo durante 18 h más. Después, la mezcla se puso en un vial para microondas y se calentó a 120 °C durante 2 h en un reactor de microondas. Se añadieron carbonato de cesio adicional (24 mg), acetamida (4 mg) y Xantphos (3 mg) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2 mg) y la reacción se calentó en el microondas a 160 °C durante 2 h.

10 La mezcla se disolvió en agua (20 ml) y DCM (20 ml) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 20 ml). Todas las fases se combinaron de nuevo y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó de nuevo mediante MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se redujeron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (8 mg, 34,6 %).

CLEM (2 min, pH alto): Tr = 1,01 min, MH<sup>+</sup> = 560.

15 **Ejemplo 177: 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

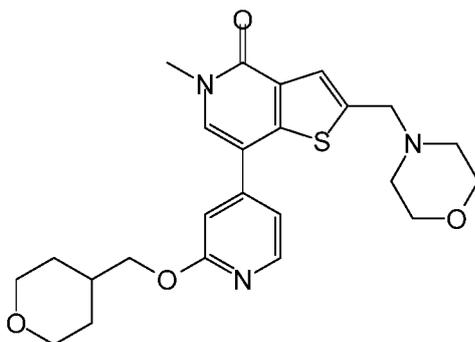


20 Una mezcla de 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-bromo-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 42) (150 mg, 0,42 mmol), clorhidrato de 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (ej. BoroPharm Inc.) (224 mg, 0,63 mmol), carbonato potásico (290 mg, 2,10 mmol) y cloruro de *tris*(trifenilfosfina)paladio(II) (30 mg, 10 % mol) en etanol (2 ml) y tolueno (2 ml) se calentó en un microondas a 130 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió otra porción de cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (31 mg, 10 % mol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 130 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Celite. El filtrado se trató con carbonato potásico (290 mg, 2,10 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (30 mg, 10 % mol) y la mezcla se calentó en el microondas a 130 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (20 ml).

25 La mezcla se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se evaporó del filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH al 0-2 %/EtOAc]. El producto se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (157 mg, 0,334 mmol, rendimiento del 80 %).

30 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,65 min, MH<sup>+</sup> = 470.

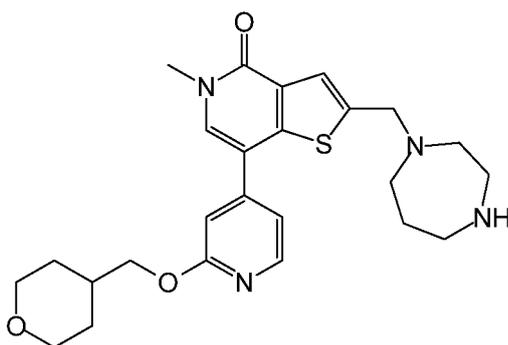
**Ejemplo 178: 5-metil-2-(morfolinometil)-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



35 Una mezcla de 7-bromo-5-metil-2-(morfolinometil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 122) (150 mg, 0,44 mmol), clorhidrato de 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (233 mg, 0,66

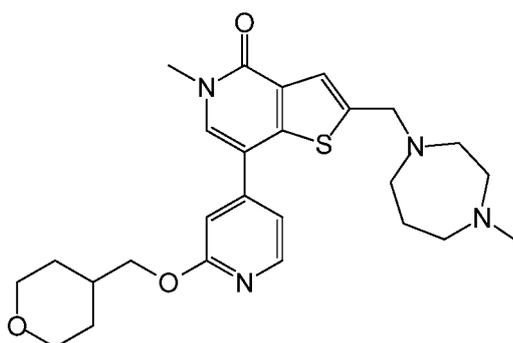
mmol), carbonato potásico (302 mg, 2,18 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (31 mg, 10 % mol) en etanol (2 ml) y tolueno (2 ml) se calentó en un microondas a 130 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió otra porción de cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (31 mg, 10 % mol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 130 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (20 ml).  
 5 La mezcla se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se evaporó del filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH al 0-2 %/EtOAc]. El producto se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (35 mg, 0,077 mmol, rendimiento del 17,6 %).  
 CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,64 min, MH<sup>+</sup> = 456.

10 **Ejemplo 179: 2-((1,4-diazepan-1-il)metil-5-metil-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

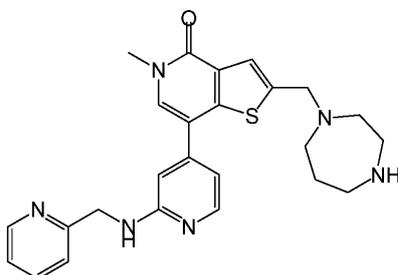


A una solución de 4-((5-metil-4-oxo-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 125) (400 mg, 0,703 mmol) en MeOH (30 ml) se  
 15 añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 mol/l, 10,0 ml) y la solución se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (50 ml). La fase orgánica se lavó con carbonato sódico saturado (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con  
 20 DCM/MeOH (20/1) para dar el compuesto del título (231 mg, 0,493 mmol, rendimiento del 70,1 %) en forma de un sólido de color amarillo.  
 CLEM: MH<sup>+</sup> = 469.

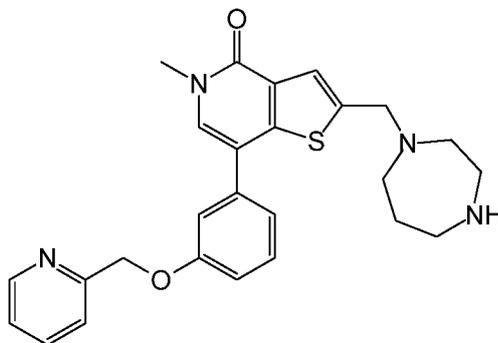
**Ejemplo 180: 5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



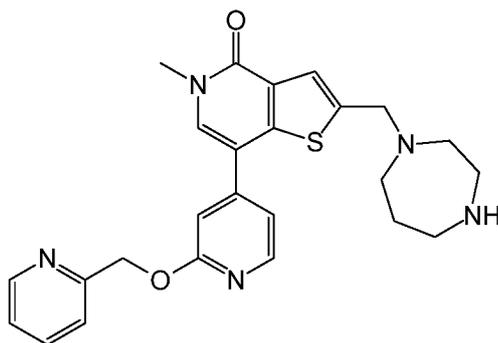
A una solución de 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-  
 25 c]piridin-4(5H)-ona (Ejemplo 179) (115 mg, 0,245 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió formaldehído (36,8 mg, 1,227 mmol) y ácido acético (0,2 ml). La solución se agitó durante 1,5 h, después se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (154 mg, 2,454 mmol) y la solución se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se combinó con la del experimento adicional (usando 100 mg del Ejemplo 179 como material de partida) y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante  
 30 cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (20/1) para dar el compuesto del título (101 mg, 0,209 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.  
 CLEM: MH<sup>+</sup> = 483.

**Ejemplo 181: 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((piridin-2-ilmetil)amino)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 A una solución de 4-((5-metil-4-oxo-7-(2-((piridin-2-ilmetil)amino)piridin-4-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 128) (280 mg, 0,499 mmol) en EtOAc (10 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a ta se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (1460 mg, 40 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h. Precipitó un poco de sólido. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (10 ml) y se secó al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. usando agua y MeCN como disolventes con un modificador de ácido fórmico. Esto no dio una purificación limpia, así que el residuo de este se purificó por HPLC prep. usando agua y MeCN como disolventes con un modificador de TFA [en una columna Waters Gemini C18 (150 x 21,2 mm, 5 um), eluyendo con una solución al 0,1 % v/v de TFA en agua (Disolvente A) y MeCN (Disolvente B), usando el siguiente gradiente de elusión de Disolvente B al 0-30 % durante 15 min a un caudal de 20 ml/min. La longitud de onda de detección UV: 214 nm]. La fracción que contenía producto se trató con 0,5 ml de HCl conc. y después se concentró para proporcionar la 2 sal de HCl del compuesto del título (170 mg, 0,319 mmol, rendimiento del 63,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino.  
15 CLEM: MH<sup>+</sup> = 461.

**Ejemplo 182: 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

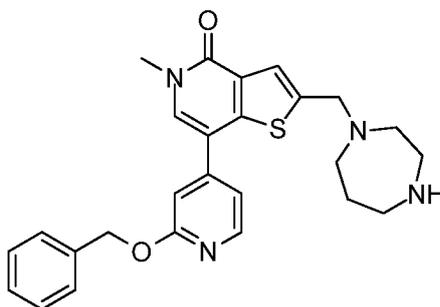
20 La 2 sal de HCl del compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 131 como un sólido de color amarillo pálido usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 181 (180 mg, 0,337 mmol, rendimiento del 67,6 %).  
CLEM: MH<sup>+</sup> = 461.

**Ejemplo 183: 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(2-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

A una solución de 4-((5-metil-4-oxo-7-(2-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-4-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 134) (340 mg, 0,424 mmol) en DCM (10 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a ta se añadió ácido trifluoroacético (5 ml, 64,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se añadió DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de 50 ml de bicarbonato sódico, 50 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC prep. en un Waters Gemini C18 (150 x 21,2 mm, 5  $\mu$ m) eluyendo con una solución al 0,05 % v/v de NH<sub>3</sub> en agua (Disolvente A) y MeCN (Disolvente B), usando el siguiente gradiente de elusión de Disolvente B al 20-70 % durante 15 min a un caudal de 20 ml/min.

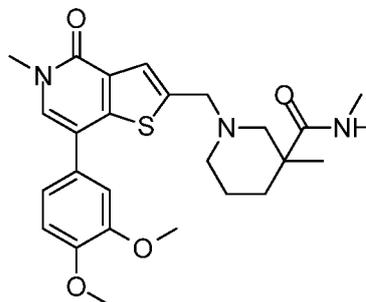
La longitud de onda de detección UV: 214 nm. Las fracciones adecuadas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (121 mg, 0,262 mmol, rendimiento del 61,9 %) en forma de cristales de color amarillo. CLEM: MH<sup>+</sup>= 462.

**Ejemplo 184: 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(2-(benciloxi)piridin-4-il)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

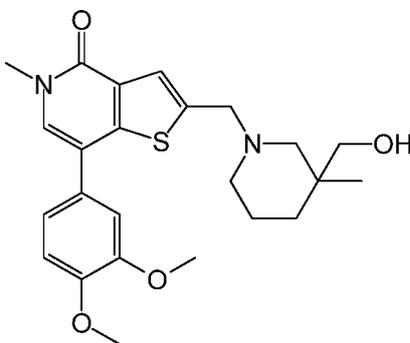


A una solución de 4-((7-(2-(benciloxi)piridin-4-il)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 137) (340 mg, 0,606 mmol) en DCM (10 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a ta se añadió ácido trifluoroacético (5 ml, 64,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se añadió DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. en una columna Chiralpak-IA (250 x 20 mm, 5  $\mu$ m) eluyendo con una solución al 0,2 % v/v de dietilamina en EtOH (Disolvente A) y hexano (Disolvente B), usando el siguiente gradiente de elusión de Disolvente B al 50-50 % durante 30 min a un caudal de 14 ml/min. La longitud de onda de detección UV: 214 nm. Las fracciones adecuadas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (171 mg, 0,371 mmol, rendimiento del 61,2 %) en forma de cristales de color amarillo. CLEM: MH<sup>+</sup>= 461.

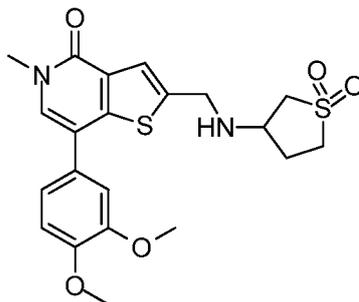
**Ejemplo 185: 1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N,3-dimetilpiperidin-3-carboxamida**



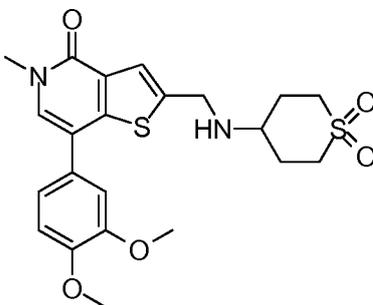
Una solución de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 25) (100 mg, 0,304 mmol), N,3-dimetilpiperidin-3-carboxamida (95 mg, 0,607 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (193 mg, 0,911 mmol) en 1,2-DCE (20 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante 17 h. La mezcla se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (20:1) para dar el compuesto del título (60 mg, 0,126 mmol, rendimiento del 41,7 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: MH<sup>+</sup>= 470.

**Ejemplo 186: 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

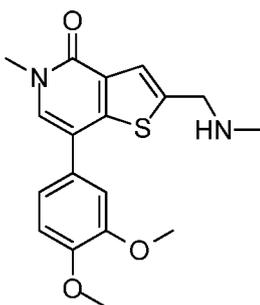
- 5 Una solución de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 25) (200 mg, 0,607 mmol), (3-metilpiperidin-3-il)metanol (Intermedio 140) (78 mg, 0,607 mmol) y triacetoxibromhidrato sódico (386 mg, 1,822 mmol) en 1,2-DCE (30 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante 17 h. La mezcla se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó con MDAP. Se añadió 0,1 ml de HCl (2 M) a las fracciones adecuadas, que se combinaron y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título en forma de una sal clorhidrato (20 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 7,4 %).
- 10 CLEM: MH<sup>+</sup>= 443.

**Ejemplo 187: 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-(((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

- 15 Una solución de 7-bromo-2-(((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 138) (233 mg, 0,595 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (130 mg, 0,715 mmol), carbonato potásico (181 mg, 1,310 mmol) y PEPPSI (37 mg, 0,054 mmol) en agua (2 ml) e isopropanol (6 ml) se agitó durante 30 min a 120 °C en el microondas.
- 20 La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró a través de Celite, se pasó a través de una fritta hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó en DMSO (4,0 ml) y se purificó por MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (156 mg, 0,35 mmol, 58 %) en forma de un sólido de color naranja pálido.
- CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,78 min, MH<sup>+</sup>= 449.

**Ejemplo 188: 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

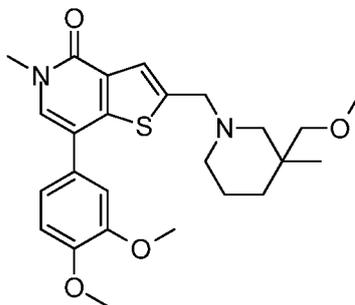
5 Una solución de 7-bromo-2-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 139) (204 mg, 0,503 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (110 mg, 0,604 mmol), PEPPSI (31 mg, 0,046 mmol) y carbonato potásico (153 mg, 1,107 mmol) en isopropanol (6 ml) y agua (2 ml) se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La solución se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró a través de Celite, se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (3 x 1,0 ml) y se purificó por MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (118 mg, 0,26 mmol, 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,60 min, MH<sup>+</sup> = 463.

**Ejemplo 189: 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((metilamino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

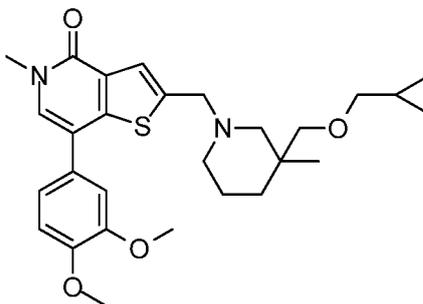
15 Una solución de 7-bromo-5-metil-2-((metilamino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 34) (126 mg, 0,439 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (96 mg, 0,527 mmol), PEPPSI (27 mg, 0,040 mmol) y carbonato potásico (133 mg, 0,965 mmol) en agua (1 ml) e isopropanol (3 ml) se dejó en agitación a 120 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (30 ml), se filtró a través de Celite, se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (3 ml) y se pasó a través de una columna de NH<sub>2</sub> Isolulte. Las fracciones adecuadas se recogieron y se concentraron al vacío.

20 El residuo resultante se disolvió en DMSO (3 x 1,0 ml) y se purificó por MDAP. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (66 mg, 0,19 mmol, 44 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM (2 min, Ácido fórmico): Tr = 0,58 min, MH<sup>+</sup> = 345.

25

**Ejemplo 190: 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3-(metoximetil)-3-metilpiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

- 5 A una solución de 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 25) (460 mg, 1,396 mmol) y 3-(metoximetil)-3-metilpiperidina (Intermedio 143) (200 mg, 1,396 mmol) en 1,2-DCE (30 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a *ta*, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (888 mg, 4,19 mmol) en 1,2-DCE (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 24 h. La suspensión se concentró al vacío y se purificó por MDAP. Se añadió 0,1 ml de HCl (2 M) a las fracciones y las fracciones adecuadas se combinaron y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria para dar la sal clorhidrato del compuesto del título (100 mg, 0,194 mmol, rendimiento del 13,9 %) en forma de un sólido de color naranja.
- 10 CLEM: MH<sup>+</sup>= 457.

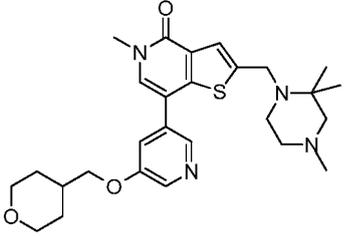
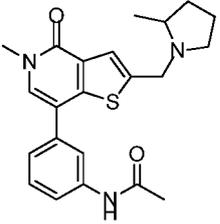
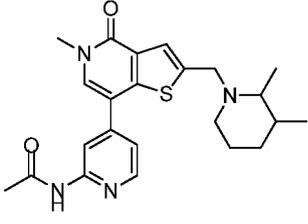
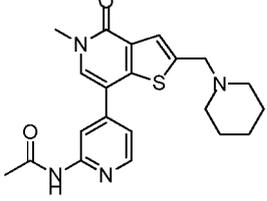
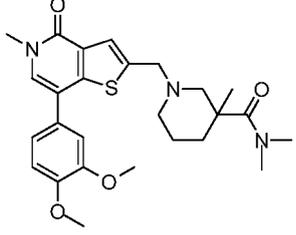
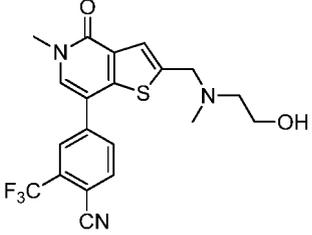
**Ejemplo 191: 2-((3-(ciclopropilmetoxi)metil)-3-metilpiperidin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

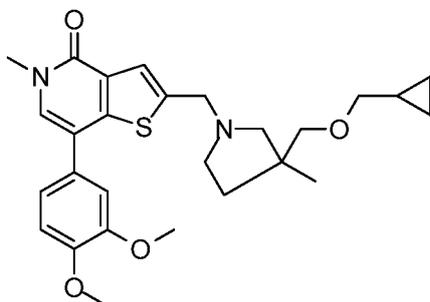
- 15 El compuesto del título se preparó en forma de la sal clorhidrato a partir de los Intermedios 25 y 145 usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 190. Sólido de color blanco (95,6 mg, 0,175 mmol, rendimiento del 21,39 %). CLEM: MH<sup>+</sup>= 497.

También se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula (I):

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre
192		7-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

(continuación)

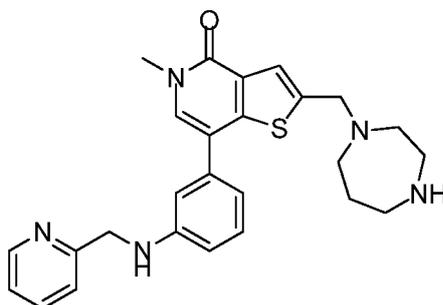
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre
193		5-metil-7-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)-2-((2,2,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona
194		N-(3-(5-metil-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida
195		N-(4-(2-((2,3-dimetilpiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida
196		N-(4-(5-metil-4-oxo-2-(piperidin-1-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida
197		clorhidrato de 1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N,N,3-trimetilpiperidin-3-carboxamida
207		4-(2-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

**Ejemplo 198: 2-((3-((ciclopropilmetoxi)metil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

5 A una solución de 3-((ciclopropilmetoxi)metil)-3-metilpirrolidina (Intermedio 149) (100 mg, 0,591 mmol) y 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (Intermedio 25) (214 mg, 0,650 mmol) en 1,2-DCE (5 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió gota a gota AcOH (0,1 ml) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro

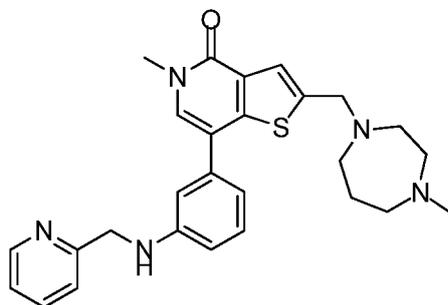
10 sódico (188 mg, 0,886 mmol) durante 1 min y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se interrumpió con agua y se repartió con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El producto en bruto se cargó en una columna de gel de sílice, que se eluyó con DCM/MeOH (15:1) para dar el compuesto del título (90 mg, 0,186 mmol, rendimiento del 31,6 %) en forma de un aceite de color amarillo.

CLEM: MH<sup>+</sup> = 483.

**Ejemplo 199: clorhidrato de 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(3-((piridin-2-ilmetil)amino)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

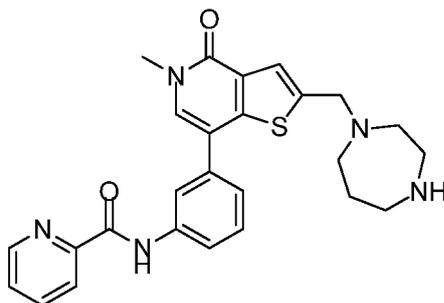
20 A 4-((5-metil-4-oxo-7-(3-((piridin-2-ilmetil)amino)fenil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 151) (320 mg, 0,400 mmol) en DCM (50 ml) se añadió TFA (0,154 ml, 2,001 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a ta. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC prep. en un sistema Waters Gemini C18 (150 x 21,2 mm, 5µm) eluyendo con una solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua (Disolvente A) y acetonitrilo (Disolvente B), usando el siguiente gradiente de elusión de B al 2-30 % durante 20 min a un caudal de 50 ml/min. La longitud de onda de detección UV fue 214 nm. La fracción que contenía producto se trató con 0,5 ml de HCl conc. y después se concentró para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 0,379 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color naranja claro.

25 CLEM: MH<sup>+</sup> = 460.

**Ejemplo 200: clorhidrato de 5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3-((piridin-2-ilmetil)amino)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

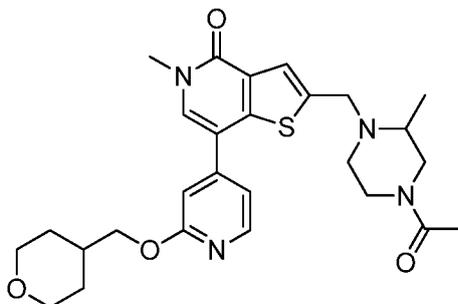
5 Una mezcla de 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(3-((piridin-2-ilmetil)amino)fenil) tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Ejemplo 199) (75 mg, 0,163 mmol), formaldehído (4,50  $\mu$ l, 0,163 mmol) y AcOH (0,934  $\mu$ l, 0,016 mmol) en MeOH (30 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (103 mg, 1,632 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó con MDAP y se añadieron 0,5 ml de HCl (1 M) a las fracciones que contenían producto, que se combinaron y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (6 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 7,76 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10 CLEM: MH<sup>+</sup>= 474.

**Ejemplo 201: clorhidrato de N-(3-(2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)picolinamida**

15 A una solución de 4-((5-metil-4-oxo-7-(3-(picolinamido)fenil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 153) (90 mg, 0,157 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (0,121 ml, 1,569 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó con MDAP y se añadieron 0,5 ml de HCl (1 M) a las fracciones que contenían producto, que se combinaron y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (12 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 16,15 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20 CLEM: MH<sup>+</sup>= 474.

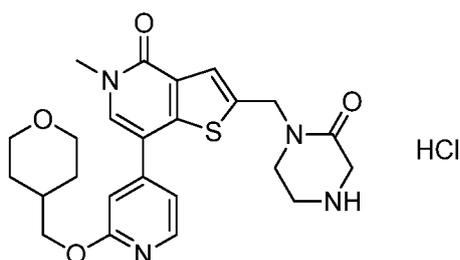
**Ejemplo 202: clorhidrato de 2-((4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

25 Una mezcla de 2-((4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-7-bromo-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona en bruto (Intermedio 156) (300 mg, 46 % p/p, 0,346 mmol), 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermedio 124) (111 mg, 0,346 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) (40,0 mg, 0,035

mmol) y carbonato potásico (96 mg, 0,693 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (10,00 ml) se agitó durante 4 h a 100 °C. La fase orgánica se extrajo con DCM (200 ml), se lavó con salmuera saturada (100 ml) y agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color naranja. El residuo se purificó por HPLC prep. en un sistema Waters Gemini C18 (150 x 21,2 mm, 5 µm) eluyendo con una solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua (Disolvente A) y acetonitrilo (Disolvente B), usando el siguiente gradiente de elusión de B al 2-30 % durante 20 min a un caudal de 50 ml/min. La longitud de onda de detección UV fue 214 nm. La fracción adecuada se trató con 0,5 ml de HCl conc. y después se concentró para proporcionar el compuesto del título (118 mg, 0,214 mmol, rendimiento del 61,6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10 CLEM: MH<sup>+</sup>= 511.

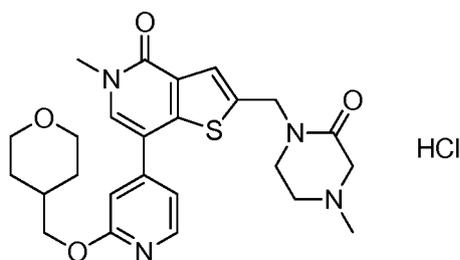
**Ejemplo 203: clorhidrato de 5-metil-2-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



15 A la solución de 4-((5-metil-4-oxo-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 158) (750 mg, 1,319 mmol) en DCM (30 ml) se añadió TFA (1,016 ml, 13,19 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, después se combinó con los productos en bruto de dos experimentos adicionales (realizados a una escala de 50 mg y 280 mg) y se purificó con MDAP. Se añadieron 0,5 ml de HCl (1 M) a las fracciones que contenían producto, que se combinaron y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (220 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

20 CLEM: MH<sup>+</sup>= 469.

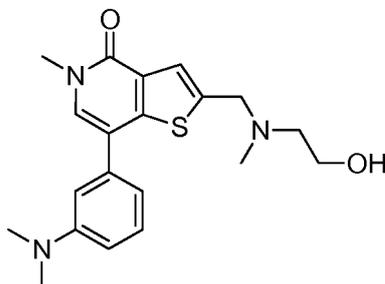
**Ejemplo 204: clorhidrato de 5-metil-2-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**



25 Una mezcla de 5-metil-2-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Ejemplo 203) (100 mg, 0,213 mmol), formaldehído (0,029 ml, 1,067 mmol) y AcOH (1,2 µl, 0,021 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (134 mg, 2,134 mmol) y se continuó agitando durante una noche.

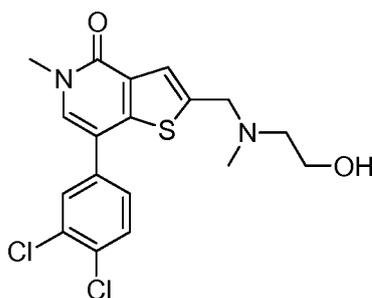
30 La mezcla se concentró al vacío, después se combinó con los productos en bruto de un experimento adicional (realizado a una escala de 10 mg) y se purificó por MDAP. Se añadieron 0,5 ml de HCl (1 M) a las fracciones que contenían producto, que se combinaron y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (70 mg, 0,145 mmol, rendimiento del 68,0 %) en forma de un sólido de color amarillo.

CLEM: MH<sup>+</sup>= 483.

**Ejemplo 205: 7-(3-(dimetilamino)fenil)-2-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

Una mezcla de 7-bromo-2-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Intermedio 159) (50 mg, 0,15 mmol), ácido (3-(dimetilamino)fenil)borónico (30 mg, 0,180 mmol), carbonato potásico (50 mg, 0,360 mmol) y PEPSI-iPr (9,17 mg, 0,014 mmol) en agua (0,3 ml) e isopropanol (0,9 ml) se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (3 ml), se pasó a través de una columna preconditionada con SPE C18 de 1 g, se enjuagó con más cantidad de EtOAc (3 ml) y MeOH (2 ml). El filtrado se recogió y se sopó en una atmósfera de nitrógeno a 40 °C y el producto en bruto se purificó con MDAP para dar el compuesto del título (5 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 9 %).

10 CLEM (2 min, pH alto): Tr = 0,93 min, MH<sup>+</sup> = 372.

**Ejemplo 206: 7-(3,4-diclorofenil)-2-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona**

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 159 y ácido (3,4-diclorofenil)borónico usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 205 (11 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 18 %).

15 CLEM (2 min, pH alto): Tr = 1,07 min, MH<sup>+</sup> = 397/399/401.

**Procedimientos de ensayo biológico**

Los compuestos de fórmula (I) pueden ensayarse en uno o más de los siguientes ensayos:

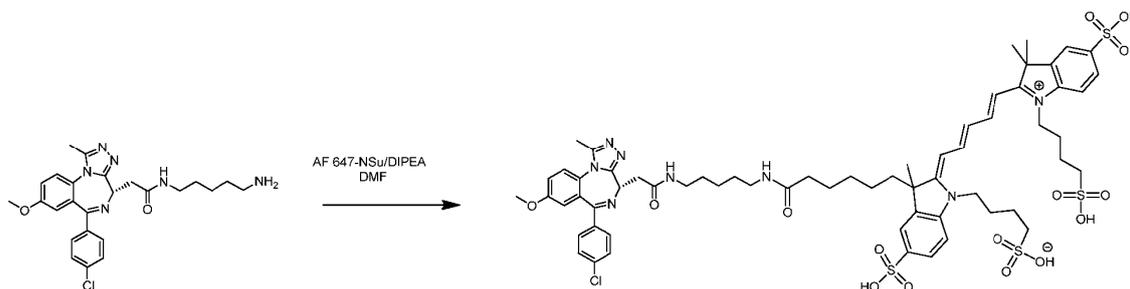
**Ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia de tiempo resuelto (TR-FRET)**

20 La unión se ensayó usando un ensayo de unión por transferencia de energía por resonancia de fluorescencia de tiempo resuelto.

Este utiliza una marca de purificación de 6 His en el extremo N de las proteínas como un epítipo para un anticuerpo de anti-6 His marcado con quelato de Europio (PerkinElmer AD0111) permitiendo la unión del Europio a las proteínas que actúa como el fluoróforo donante. Una molécula pequeña, aglutinante de alta afinidad de los bromodominios BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT se ha marcado con Alexa Fluor647 (Compuesto de Referencia X) y esta actúa como el aceptor en el par de FRET.

25

**Compuesto de referencia X: 4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4S)-6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)acetamido)pentil)amino)-6-oxohexil)-2-((2E,4E)-5-(3,3-dimetil-5-sulfo-1-(4-sulfobutil)-3H-indol-1-ium-2-il)penta-2,4-dien-1-ilideno)-3-metil-5-sulfoindolin-1-il)butano-1-sulonato)**



5 Para una solución de *N*-(5-aminopentil)-2-((4S)-6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)acetamida (para una preparación, véase Compuesto de referencia J, WO2011/054848A1 1,7 mg, 3,53  $\mu$ mol) en DMF (40  $\mu$ l) se añadió una solución de AlexaFluor647-ONSu (2,16 mg, 1,966  $\mu$ mol) también en DMF (100  $\mu$ l). La mezcla se basicó con DIPEA (1  $\mu$ l, 5,73  $\mu$ mol) y se agitó durante toda la noche en una agitadora vortical.

10 La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El sólido se disolvió en acetonitrilo/agua/ácido acético (5/4/1, <1 ml) se filtró y se aplicó a una columna preparativa Phenomenex Jupiter C18 y se eluyó con el siguiente gradiente (A = ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, B= 0,1 % de TFA/90 % de acetonitrilo/10 % de agua): Caudal = 10 ml/min, UA = 20/10 (214 nm):

5-35 %, t = 0 min: B = 5 %; t = 10 min: B = 5 %; t = 100 min: B = 35 %; t = 115 min: B = 100 % (Grad. sep: 0,33 %/min)

15 El componente principal se eluyó en el intervalo de 26-28 % de B, pero parecía estar compuesto de dos picos. La fracción media (F1.26) que debería contener "ambos" componentes se analizó mediante HPLC analítica (Spherisorb ODS2, 1 a 35 % durante 60 min): eluyendo el único componente al 28 % de B. Las fracciones F1.25/26 y 27 se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se transfirieron con DMF, se evaporaron a sequedad, se trituraron con éter seco y el sólido azul se secó durante toda la noche a <20 Pa: 1,54 mg.

20 HPLC analítica (Spherisorb ODS2, 1 a 35 % de B durante 60 min): MSM10520-1: [M+H]<sup>+</sup> (obs): 661.8/- correspondiente con M-29. Esto equivale a [(M+2H)/2]<sup>+</sup> para una masa calculada de 1320,984 que es M-29. Este es un hecho convencional con el colorante Alexa Fluor 647 y representa una pérdida teórica de dos grupos metileno en las condiciones del espectrómetro de masas.

25 Principio del ensayo: En ausencia de un compuesto competidor, la excitación del europio provoca que el donante emita a una  $\lambda$  de 618 nm que excita el compuesto de unión a bromodominio marcado con Alexa que conduce a un aumento de la transferencia de energía que es medible a una  $\lambda$  de 647 nM. En presencia de una concentración suficiente de un compuesto que puede unirse a estas proteínas, la interacción se interrumpe, conduciendo a una caída cuantificable en la transferencia de energía de resonancia fluorescente.

30 La unión de los compuestos de fórmula (I) a los bromodominios BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT se evaluó usando proteínas mutadas para detectar la unión diferencial al dominio de unión 1 (DU1) o al dominio de unión 2 (DU) en el bromodominio. Estas mutaciones de restos individuales en el receptáculo de unión a acetil lisina reducen considerablemente la afinidad del fluoroligando (Compuesto de Referencia X) para el dominio mutado (> 1000 veces selectivo para el dominio no mutado). Por lo tanto, en las condiciones finales del ensayo, no se puede detectar la unión del fluoroligando al dominio mutado y posteriormente el ensayo es adecuado para determinar la unión de compuestos al bromodominio no mutado simple.

35 Producción de proteína: Los bromodominios humanos recombinantes [(BRD2 (1-473) (Y113A) y (Y386A), BRD3 (1-435) (Y73A) y (Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A) y (Y390A) y BRDT (1-397) (Y66A) y (Y309A)] se expresaron en células *E. coli* (en vector pET15b para BRD2/3/4 y en vector pET28a para BRDT) con un marcador 6-His en el extremo *N*-terminal. El sedimento de bromodominio marcado con His se resuspendió en una mezcla de HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 300 mM, imidazol 10 mM y 1  $\mu$ l/ml de inhibidor de proteasa y se extrajo de las células *E. coli* usando ultrasonido y se purificó usando una columna de alto rendimiento de sefarosa de níquel, las proteínas se lavaron y después se eluyeron con un gradiente lineal de 0-500 mM de imidazol con tampón HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, imidazol 500 mM, sobre 20 volúmenes de columna. La purificación final se completó con la columna de exclusión de tamaño de Superdex 200 prep. La proteína purificada se almacenó a -80 °C en HEPES 20 mM, pH 7,5 y NaCl 100 mM. La identidad de la proteína se confirmó mediante la huella peptídica de masa y el peso molecular predicho se confirmó mediante espectrometría de masa.

45 Protocolo para los ensayos de mutación de DU1 + DU2 en los bromodominios BRD2, 3, 4 y T: Todos los componentes del ensayo se disolvieron en una composición tamponadora de HEPES 50 mM, ph 7,4, NaCl 50 mM, glicerol al 5 %, DTT 1 mM y CHAPS 1 mM. La concentración final de las proteínas de bromodominio fue 10 nM y el

ligando de Alexa Fluor647 estaba a Kd. Estos componentes se mezclaron previamente y se añadieron 5 µl de esta mezcla de reacción a todos los pocillos que contenían 50 nl de diversas concentraciones de compuesto de prueba o vehículo DMSO (DMSO final al 0,5 %) en placas Greiner negras de microtitulación de bajo volumen con 384 pocillos y se incubaron en la oscuridad durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron a todos los pocillos 5 µl de mezcla de detección que contiene quelato de europio anti-6His 1,5 nM de concentración final y además se realizó una incubación en la oscuridad durante al menos 30 minutos. Las placas se leyeron después en el lector de placas Envision, ( $\lambda_{ex} = 317$  nm,  $\lambda_{em}$  de donador = 615 nm;  $\lambda_{em}$  de aceptor = 665 nm; Dichroic LANCE dual). Las mediciones de la intensidad de fluorescencia resueltas en el tiempo se hicieron a ambas longitudes de onda de emisión y la proporción de aceptor/donador se calculó y se usó para el análisis de datos. Todos los datos se normalizaron a la media de 16 pocillos de alto control (inhibidor de control - Ejemplo 11 del documento WO 2011/054846A1) y 16 pocillos de bajo control (DMSO) en cada placa. A continuación se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente fórmula:

$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

En donde 'a' es el mínimo, 'b' es la pendiente de Hill, 'c' es la pCl50 y 'd' es el máximo.

### 15 **Ensayo de polarización de fluorescencia (PF)**

La unión se evaluó utilizando un ensayo de unión a la polarización de fluorescencia. Este ensayo utiliza un marcador de purificación de 6 His en el extremo N-terminal de las proteínas como un epítipo para un anticuerpo anti-6 His marcado con quelato de europio (PerkinElmer AD0111) que permite la unión del europio a las proteínas que actúan como fluoróforo donador. Una pequeña molécula, aglutinante de alta afinidad de los bromodominios BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT se ha marcado con Alexa Fluor647 (compuesto de referencia X) y actúa como el aceptor en el par FRET.

Principio del ensayo: La proteína del bromodominio, el ligando fluorescente (compuesto de referencia X) y una concentración variable del compuesto de prueba se incuban juntos para alcanzar el equilibrio termodinámico en condiciones tales que, en ausencia del compuesto de prueba, el ligando fluorescente está significativamente unido (>50 %) y en presencia de una concentración suficiente de un inhibidor potente, la polarización de fluorescencia del ligando fluorescente no unido es diferente de manera medible del valor del unido.

La unión de los compuestos de fórmula (I) al bromodominio BRD4 se evaluó usando proteínas mutadas para detectar la unión diferencial bien al dominio de unión 1 (DU1) o al dominio de unión 2 (DU2) en el bromodominio. Estas mutaciones de restos individuales en el receptáculo de unión a acetil lisina reducen considerablemente la afinidad del fluoroligando (compuesto de referencia X) para el dominio mutado (> 1000 veces selectivo para el dominio no mutado). Por lo tanto, en las condiciones finales del ensayo, no se puede detectar la unión del fluoroligando al dominio mutado y posteriormente el ensayo es adecuado para determinar la unión de compuestos al bromodominio no mutado simple.

Producción de proteína: Los bromodominios humanos recombinantes [BRD4 (1-477) (Y97A) y (Y390A)] se expresaron en células *E. coli* (en vector pET15b) con un marcador 6-His en el extremo N-terminal. El sedimento de bromodominio marcado con His se resuspendió en una mezcla de HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 300 mM, imidazol 10 mM y 1 µl/ml de inhibidor de proteasa y se extrajo de las células *E. coli* usando ultrasonido y se purificó usando una columna de alto rendimiento de sefaroza de níquel, las proteínas se lavaron y después se eluyeron con un gradiente lineal de 0-500 mM de imidazol con tampón HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, imidazol 500 mM, sobre 20 volúmenes de columna. La purificación final se completó con la columna de exclusión de tamaño de Superdex 200 prep. La proteína purificada se almacenó a -80 °C en HEPES 20 mM, pH 7,5 y NaCl 100 mM. La identidad de la proteína se confirmó mediante la huella peptídica de masa y el peso molecular predicho confirmado mediante espectrometría de masa.

Protocolo para los ensayos PF de mutación de DU1 y DU2 en el bromodominio BRD4: Todos los componentes del ensayo se disolvieron en una composición tamponadora de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM y CHAPS 1 mM. La concentración final de las proteínas de bromodominio fue 2 x Kd y el ligando de Alexa Fluor647 estaba a 5 nM. Estos componentes se mezclaron previamente y se añadieron 10 µl de esta mezcla de reacción a todos los pocillos que contenían 50 nl de diversas concentraciones de compuesto de prueba o vehículo DMSO en placas Greiner negras de microtitulación de bajo volumen con 384 pocillos y se incubaron en la oscuridad durante 45 minutos a temperatura ambiente. Las placas se leyeron después en el lector de placas Envision, ( $\lambda_{ex} = 620$  nm,  $\lambda_{em} = 688$  nm). Se midió la intensidad de fluorescencia perpendicular y paralela, se convirtió a valores de polarización y se usó para el análisis de datos. Todos los datos se normalizaron a la media de 16 pocillos de alto control (inhibidor de control) y 16 pocillos de bajo control (DMSO) en cada placa. A continuación se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente fórmula:

$$55 \quad y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

En donde 'a' es el mínimo, 'b' es la pendiente de Hill, 'c' es la pCl50 y 'd' es el máximo.

Los ejemplos 1-207 se ensayaron en al menos uno de los ensayos TR-FRET o PF BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT,

DU1 o DU2 descritos anteriormente y se descubrió que tienen un  $pCl_{50} \geq 4,5$  en al menos un ensayo.

Se descubrió que los ejemplos 1-34, 36-59, 61-69, 71-73, 75, 76, 78, 80, 92-113, 115-128, 135, 137, 140-146, 156, 157, 159, 161-176, 179-184, 186-188, 191, 193, 198, 199 y 201 tienen un  $pCl_{50} \geq 6,0$  en el ensayo TR-FRET o en el ensayo PF BRD4 DU1.

- 5 Se descubrió que los ejemplos 1, 2, 4, 16-18, 21, 26, 28-30, 40, 47, 48, 48A, 53, 71, 97, 104-106, 115-119, 135, 164, 168, 173, 176, 181, 182, 184 y 199 tienen un  $pCl_{50} \geq 7,0$  en el ensayo TR-FRET o en el ensayo PF BRD4 DU1.

#### **Cálculo de la selectividad del DU1 del BRD4 sobre el DU2 del BRD4**

La selectividad del DU1 del BRD4 sobre el DU2 del BRD4 se calculó como sigue:

$$\text{Selectividad} = pCl_{50} \text{ DU1 del BRD4} - pCl_{50} \text{ DU2 del BRD4}$$

- 10 Los valores de  $pCl_{50}$  se expresan como unidades en  $\log_{10}$ .

Se descubrió que los ejemplos 1-83, 90-130, 135-137, 140-191 y 198-206 tienen selectividad del DU1 del BRD4 sobre el DU2 del BRD4 de  $\geq 1$  unidad logarítmica en al menos uno de los ensayos PF o TR-FRET descritos anteriormente, por lo tanto, son al menos 10 veces selectivas para el DU1 del BRD4 sobre el DU2 del BRD4.

#### **Cuantificación de la secreción de IL-6 inducida por LPS de sangre completa humana**

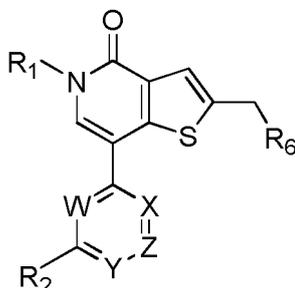
- 15 La activación de los monocitos por agonistas de receptores de tipo Toll tales como los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos lleva a la activación de rutas de señalización intracelular que dan como resultado la producción de mediadores proinflamatorios que incluyen IL-6. Tales rutas están ampliamente consideradas como centrales para la fisiopatología de una serie de trastornos autoinmunes e inflamatorios.

- 20 Se evaluó el impacto de los inhibidores de bromodominio en la liberación de IL-6 en un ensayo de sangre completa humana estimulada con LPS. Brevemente, se prepararon diluciones seriadas de compuestos de prueba en DMSO y se añadió 1  $\mu$ l de los compuestos o del vehículo (DMSO) diluidos a cada pocillo en una placa de cultivo celular de 96 pocillos. Se recogió sangre fresca en tubos heparinizados por punción venosa de voluntarios con consentimiento, y se añadieron 130  $\mu$ l/pocillo en la placa de cultivo que ya contenía los compuestos. Las placas se incubaron después durante 30 min a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 % antes de la adición de 10  $\mu$ l de 2,8  $\mu$ g/ml de LPS diluido en BSA al 1 % (LPS de *Salmonella typhosa*; Sigma L 6386 a una concentración final de 200 ng/ml). Tras una incubación adicional durante 24 horas a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %, se añadieron 140  $\mu$ l de PBS a cada pocillo. Después se sellaron las placas, se agitaron durante 10 minutos y después se centrifugaron durante 10 minutos a 2000 rpm. Se extrajeron 100  $\mu$ l de sobrenadante y se cuantificaron los niveles de IL-6 usando un ELISA MSD (MesoScale Discovery technology). Se generaron curvas de respuesta a la concentración para cada compuesto y se calcularon los valores de  $Cl_{50}$ .

- 30 Los ejemplos 1, 3, 7, 40, 97, 119 y 168 se probaron en este ensayo y se descubrió que tenían una  $pCl_{50} \geq 5,0$ . Estos datos demuestran que los inhibidores de bromodominio probados en el ensayo de sangre completa anterior inhibieron la producción del mediador inflamatorio principal IL-6.

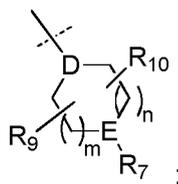
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5 W es N o C-R<sub>8</sub>;  
 X es N, CH o C(CH<sub>3</sub>);  
 Z es N o C-R<sub>14</sub>;  
 Y es N o C-R<sub>5</sub> (sujeto a la condición de que no más de 2 de W, X, Y y Z sean N);  
 R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 10 R<sub>2</sub> es H, OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), halo, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o  
 R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado entre -G-CH<sub>2</sub>CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>), -G-CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>) y -G-R<sub>3</sub> en los que  
 15 G es NH, N(CH<sub>3</sub>), O, C(O)NH o NHC(O);  
 R<sub>3</sub> es fenilo, piridinilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o un heterociclo opcionalmente sustituido con =O; y  
 R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sub>5</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, CN, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub> o -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sub>6</sub> es -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> o un grupo



- 20 D es CH o N;  
 E es N, O, CH o SO<sub>2</sub>;  
 R<sub>7</sub>, cuando está presente, es H, OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>fenilo, -SO<sub>2</sub>bencilo, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1-4</sub> o -C(O)fenilo;  
 R<sub>8</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, CN, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>fenilo o -OCH<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;  
 25 R<sub>9</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, OH, -Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-7</sub> u oxo;  
 R<sub>10</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, OH u -Oalquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sub>11</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sub>12</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilen C<sub>1-4</sub>NHR<sub>13</sub>, alquilen C<sub>1-4</sub>OH, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, un heterociclo o un heterociclo que comprende SO<sub>2</sub>;  
 30 R<sub>13</sub> es H o SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sub>14</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 n y m son cada uno un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2; y en el que en cada aparición del término "heterociclo" se refiere a un anillo saturado de 5 o 6 miembros que incluye uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y la expresión "heterociclo que comprende SO<sub>2</sub>" se refiere a un anillo saturado de 5 o 6 miembros que incluye uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre y dióxido de azufre, en el que al menos uno de los heteroátomos es dióxido de azufre o una sal del mismo.

2. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>8</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, -OCH<sub>3</sub>, flúor, -OCH<sub>2</sub>ciclopropilo u -OCH<sub>2</sub>fenilo.

40

3. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que X es CH.
4. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que Y es C-R<sub>5</sub>.
5. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R<sub>5</sub> es hidrógeno, -OCH<sub>3</sub>, flúor, cloro, -CF<sub>3</sub>, CN, metilo, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.
6. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sub>1</sub> es metilo.
7. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sub>2</sub> es H, OH, metilo, cloro, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)H, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH u -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.
8. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que G es NH, O o C(O)NH.
9. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R<sub>3</sub> es fenilo, piridinilo, ciclopropilo, tetrahidropiraniilo o tetrahidrofuranilo.
10. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sub>2</sub> es un grupo -G-CH<sub>2</sub>CH(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>).
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
- 5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-feniletoksi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(1-(piridin-2-il)etoksi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoksi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
(R)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoksi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
(S)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoksi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
7-(5-(benciloxi)piridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
7-(3-isopropoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
7-(3-(2-metoxietoksi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
7-(3-(3-hidroxipropoxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
7-(5-hidroxipiridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(1-(piridin-2-il)etoksi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
7-(5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-3-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
7-(3-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(1-feniletoksi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-((1-feniletil)amino)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
(R)-N-(3-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(((tetrahidro-2H-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
N-(3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
7-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
7-(2-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
7-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
N-(3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)formamida;  
7-(3-aminofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
7-(3-(bencilamino)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
5-metil-2-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
7-(3-(benciloxi)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

- 7-(3-(benciloxi)fenil)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-((4-benzoilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 N-(3-(5-metil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 2-((4-(bencilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 4-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida;  
 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 N-(3-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 7-(2,4-difluorofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-((2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-(5-((tetrahidro-2H-2H-piran-4-il)metoksi)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-(((3-aminopropil)amino)metil)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 N-(2-(((7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)metanosulfonamida;  
 N-((7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)metanosulfonamida;  
 N-(4-(5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 N-(3-(5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-(((3-aminopropil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(5-metoksi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3-metoksi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(2-etilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 N-(3-(5-metil-2-((N-metilmetilsulfonamido)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 7-(4-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 N-(2-(((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)amino)etil)metanosulfonamida;  
 N-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)metanosulfonamida;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(m-tolil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((1,1-dioxidotiormorfolino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (R)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(2-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(4-metoksi-2-metilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 4-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)benzonitrilo;  
 N-(4-(5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (S)-7-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 N-(3-(5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
 7-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(3-hidroxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-7-(2-cloropiridin-4-il)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(2-aminopiridin-4-il)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-((metilamino)metil)-7-(2-((tetrahidro-2H-2H-piran-4-il)metoksi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(pirrolidin-1-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

- N*-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (S)-5-metil-2-((3-metilmorfolino)metil)-7-(3-((tetrahidro-2*H*-2*H*-piran-4-il)metoxi)fenil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (R)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5 (R)-1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)piperazin-2-carboxamida;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)piperazin-2-carboxilato de metilo;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((*cis*-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (R)-2-((3-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 10 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3-etilpiperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((piperidin-4-ilamino)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 2-((3-aminopirrolidin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 2-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 15 2-(((2-aminoetil)(metil)amino)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (R)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-  
 20 carboxilato de metilo;  
 (R)-2-((3-butil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((3-etil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-5-metiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (S)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
*N*-(1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)metanosulfonamida;  
 7-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-2-il)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-  
 25 ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-3-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-diclorofenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(4-(aminometil)fenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 30 (R)-7-(4-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-(((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(5-(1-(piridin-2-il)etoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-*c*]piridin-  
 4(5*H*)-ona;  
 (R)-7-(3-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (R)-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-  
 35 il)acetamida;  
 (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(*p*-tolil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (R)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (R)-7-(5-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 40 (R)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-2-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(3-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
*N*-bencil-3-(5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)benzamida;  
 (R)-7-(6-hidroxipirimidin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 45 5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(*o*-tolil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (S)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (S)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-4-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (S)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(piridin-3-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (S)-7-(5-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 50 (S)-7-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (S)-7-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 5-etil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-feniltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 7-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-5-etil-7-feniltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 55 2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-etiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
 (R)-*N*-(4-(2-((4-(etil sulfonil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-  
 il)acetamida;  
*N*-(4-(2-((3-isopropilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (R)-*N*-(4-(2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 60 (R)-*N*-(4-(2-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(4-(2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (R)-*N*-(4-(2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (S)-*N*-(4-(2-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(4-(5-metil-4-oxo-2-((3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
 65 1-((7-(2-acetamidopiridin-4-il)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)piperidin-2-carboxamida;  
*N*-(4-(5-metil-2-((2-metilmorfolino)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;

- N*-(4-(2-((2,6-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(4-(2-((3,5-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(4-(2-(((3*R*,3*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
5 *N*-(4-(2-(((2*R*,3*R*)-2,3-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(4-(2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(4-(2-(((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(4-(5-metil-4-oxo-2-((2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(4-(2-((2,5-dimetilmorfolino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
10 (S)-*N*-(4-(2-((3-hidroxi-piperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
(S)-*N*-(4-(2-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
(R)-*N*-(4-(2-((3-hidroxi-piperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
(S)-*N*-(4-(2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(4-(2-((3-metoxipiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
15 *N*-(4-(2-((3-hidroxi-azetidín-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(4-(2-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
(R)-7-(2-etoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
(R)-7-(2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-  
4(5*H*)-ona;  
20 (R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-*c*]piridin-  
4(5*H*)-ona;  
(R)-7-(2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-  
ona;  
(R)-7-(3-metoxipiridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
25 (R)-7-(3-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-  
4(5*H*)-ona;  
(R)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-  
*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
(R)-7-(5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-  
4(5*H*)-ona;  
30 2-((3-hidroxi-piperidin-1-il)metil)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
7-(2-etoxipiridin-4-il)-2-((3-hidroxi-piperidin-1-il)metil)-5-metil-tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
(R)-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-  
il)propionamida;  
35 (R)-2-ciclopropil-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-  
il)piridin-2-il)acetamida;  
(R)-*N*-metil-*N*-(4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-  
il)piridin-2-il)acetamida;  
(R)-*N*-(6-(ciclopropilmetoxi)-4-(5-metil-2-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-  
*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
40 2-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahidro-2*H*-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-  
ona;  
5-metil-2-(morfolinometil)-7-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-*c*]piridin-  
45 4(5*H*)-ona;  
2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((piridin-2-ilmetil)amino)piridin-4-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(2-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(2-(benciloxi)piridin-4-il)-5-metil-tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
50 1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)-*N*,3-dimetilpiperidin-3-carboxamida;  
7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)metil)-5-metil-tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
7-(3,4-dimetoxifenil)-2-(((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)metil)-5-metil-tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
7-(3,4-dimetoxifenil)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino)metil)-5-metil-tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-((metilamino)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
55 7-(3,4-dimetoxifenil)-2-((3-(metoximetil)-3-metilpiperidin-1-il)metil)-5-metil-tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
2-((3-((ciclopropilmetoxi)metil)-3-metilpiperidin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
7-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
5-metil-7-(5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)-2-((2,2,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-  
4(5*H*)-ona;  
60 *N*-(3-(5-metil-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)fenil)acetamida;  
*N*-(4-(2-((2,3-dimetilpiperidin-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(4-(5-metil-4-oxo-2-(piperidin-1-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-7-il)piridin-2-il)acetamida;  
1-((7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)-*N*,*N*,3-trimetilpiperidin-3-  
carboxamida;  
65 2-((3-((ciclopropilmetoxi)metil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;  
2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-7-(3-((piridin-2-ilmetil)amino)fenil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona;

- 5-metil-2-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-7-(3-((piridin-2-ilmetil)amino) fenil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
*N*-(3-(2-((1,4-diazepan-1-il)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)fenil)picolinamida;  
 2-((4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)metil)-5-metil-7-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5 5-metil-2-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 5-metil-2-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3-(dimetilamino)fenil)-2-(((2-hidroxi)etil)(metil)amino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 7-(3,4-diclorofenil)-2-(((2-hidroxi)etil)(metil)amino)metil)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;  
 10 4-(2-(((2-hidroxi)etil)(metil)amino)metil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

o una sal del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define en la reivindicación 12 y uno o varios vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define en la reivindicación 12, para su uso en terapia.
15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define en la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones seleccionadas de infecciones víricas, cáncer, afecciones autoinmunes y/o inflamatorias agudas o crónicas y enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas.