SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** 04-130232

54. **TITULO** COMPUESTOS BICICLICOS HETEROAROMATICOS SUSTITUIDOS CON ARILAMINA COMO INHIBIDORES DE QUINASA P38

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K31/44; A61P29/00; A61K39/00

71. **SOLICITANTE** CELLTECH R & D LIMITED

DOMICILIO BERKSHIRE SL1 3WE. REINO UNIDO

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 30/12/2004

(FORMA P 10)

Oficina de Comunicaciones

SS

PETITORIO

AS: 95.996

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 04128232 Folios: 189
Fecha (dd/mm): 2004-12-30 17:25:07
Tramite : 811 PCT-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8000 DIVISION DE NUEVAS SOLICITUDES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: CELLTECH R & D LIMITED Dirección: 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE, Reino Unido Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido Lugar de Constitución: Reino Unido Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número 80.410.337 TP 57492
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Daniel Christopher Brookings, Jeremy Martin Davis, Barry John Langham Dirección: Celltech R & D Limited, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE, Reino Unido; Celltech R & D Limited, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE, Reino Unido; Celltech R & D Limited, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE, Reino Unido (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido (Respectivamente)	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/GB2003/002667 Fecha 20-06-2003
Publicación Internacional No. WO 2004/000846 A1 Fecha 31-12-2003

Título (54): COMPUESTOS BICÍCLICOS HETEROAROMÁTICOS SUSTITUIDOS CON ARILAMINA COMO INHIBIDORES DE QUINASA P38

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/44 ; A61P29/00 ; A61K31/00

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB	20-06-2002	0214268.5

9 Comprobante de pago No. 04 96 637 Fecha 30-12-2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2020-F06 (01-11-15)

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $422.000
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: Tarjeta de propietarios.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquen T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04128232 0000000 Folios: 189
Fecha (AMD): 2004-12-30 17:35:07
Tramite : 911 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 96,637
FECHA : DICIEMBRE 14 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28028763	14/12/2004	16,520,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
			TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

AS: 95796

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
31 December 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/000846 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 495/04, A61K 31/44, A61P 29/00, 37/00

(21) International Application Number: PCT/GB2003/002667

(22) International Filing Date: 20 June 2003 (20.06.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0214268.5 20 June 2002 (20.06.2002) GB

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: CELLTECH R & D LIMITED [GB/GB]; 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: BROOKINGS, Daniel, Christopher [GB/GB]; Celltech R & D Limited, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB). DAVIS, Jeremy, Martin [GB/GB]; Celltech R & D Limited, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB). LANGHAM, Barry, John [GB/GB]; Celltech R & D Limited, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB).

(74) Common Representative: CELLTECH R & D LIMITED; Patents Department, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

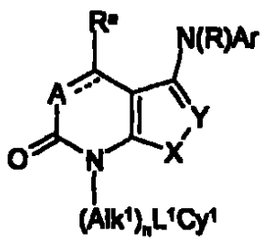
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/000846 A1

(54) Title: ARYLAMINE SUBSTUTUTED BICYCLIC HETEROAROMATIC COMPOUNDS AS P38 KINASE INHIBITORS



(1)

(57) Abstract: Bicyclic heteroaromatic derivatives of formula (1) are described: F (1) where: the dashed line joining A and C(R^a) is present and represents a bond and A is a -N= atom or a -C(R^b)= group, or the dashed line is absent and A is a -N(R^b)-, or -C(R^b)(R^c)-group; X is an -O-, -S- or substituted nitrogen atom or a -S(O)-, -S(O_2)- or -NH-group; Y is a nitrogen or substituted carbon atom or a -CH= group; n is zero or the integer 1; Alk^1 is an optionally substituted aliphatic or heteroaliphatic chain L^1 is a covalent bond or a linker atom or group; Cy^1 is a hydrogen atom or an optionally substituted cycloaliphatic, polycycloaliphatic, heterocycloaliphatic, polyheterocycloaliphatic, aromatic or heteroaromatic group; Ar is an optionally substituted aromatic or heteroaromatic group; and the remaining substituents are defined in the specification. The compounds are potent and selective inhibitors of p38 kinase and are of use in the prophylaxis and treatment of immune or inflammatory disorders.

BICYCLIC HETEROAROMATIC DERIVATIVES

This invention relates to a series of 5-6 fused ring bicyclic heteroaromatic derivatives, to compositions containing them, to processes for their preparation and to their use in medicine.

Immune and inflammatory responses involve a variety of cell types with control and co-ordination of the various interactions occurring *via* both cell-cell contacts (e.g integrin interactions with their receptors) and by way of intercellular signalling molecules. A large number of different signalling molecules are involved, including cytokines, lymphocytes, chemokines and growth factors.

Cells respond to such intercellular signalling molecules by means of intracellular signalling mechanisms that include protein kinases, phosphatases and phospholipases. There are five classes of protein kinase of which the major ones are the tyrosine kinases and the serine/threonine kinases [Hunter, T., Methods in Enzymology (Protein Kinase Classification) p. 3, Hunter, T. and Sefton, B.M.; eds. Vol. 200, Academic Press; San Diego, 1991].

One sub-class of serine/threonine kinases is the mitogen activating protein (MAP) kinases of which there are at least three families which differ in the sequence and size of the activation loop [Adams, J. L. *et al*, Progress in Medicinal Chemistry p. 1-60, King, F. D. and Oxford, A. W.; eds. vol 38, Elsevier Science, 2001]: (I) the extracellular regulated kinases (ERKs), (II) the c-Jun NH_2 terminal kinases or stress activated kinases (JNKs or SAP kinases) and (III) the p38 kinases which have a threonine-glycine-tyrosine (TGY) activation motif. Both the JNKs and p38 MAP kinases are primarily activated by stress stimuli including, but not limited to, proinflammatory cytokines e.g. tumour necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1), ultraviolet light, endotoxin and chemical or osmotic shock.

Four isoforms of p38 have been described (p38α/β/γ/δ). The human p38α enzyme was initially identified as a target of cytokine-suppressive anti-inflammatory drugs (CSAIDs) and the two isoenzymes found were initially termed CSAID binding protein-1 (CSBP-1) and CSBP-2 [Lee, J. C. *et al*, Nature (London) 1994, 372, 739-46]. CSBP-2 is now widely referred to as p38α and differs from CSBP-1 in an internal sequence of 25 amino acids as a result of differential splicing of two exons that are conserved in both mouse and human [McDonnell, P. C. et al, Genomics 1995, 29, 301-2]. CSBP-1 and p38α are expressed ubiquitously and there is no difference between the two isoforms with respect to tissue distribution, activation profile, substrate preference or CSAID binding. A second isoform is p38β which has 70% identity with p38α. A second form of p38β termed p38β2 is also known and of the two this is believed to be the major form. p38α and p38β2 are expressed in many different tissues. However in monocytes and macrophages p38α is the predominant kinase activity [Lee, J. C., *ibid*; Jing, Y. *et al*, J. Biol. Chem. 1996, 271, 10531-34; Hale, K. K. *et al*, J. Immun. 1999, 162, 4246-52]. p38γ and p38δ (also termed SAP kinase-3 and SAP kinase-4 respectively) have ~63% and ~61% homology to p38α respectively. p38γ is predominantly expressed in skeletal muscle whilst p38δ is found in testes, pancreas, prostate, small intestine and in certain endocrine tissues.

All p38 homologues and splice variants contain a 12 amino acid activation loop that includes a Thr-Gly-Tyr motif. Dual phosphorylation of both Thr-180 and Tyr-182 in the TGY motif by a dual specificity upstream kinase is essential for the activation of p38 and results in a >1000-fold increase in specific activity of these enzymes [Doza, Y. N. *et al* FEBS Lett., 1995, 384, 7095-8012]. This dual phosphorylation is effected by MKK6 and under certain conditions the related enzyme MKK3 [Enslen, H. *et al* J. Biol. Chem., 1998, 273, 1741-48]. MKK3 and MKK6 belong to a family of enzymes termed

MAPKK (mitogen activating protein kinase kinase) which are in turn activated by MAPKKK (mitogen activating kinase kinase kinase) otherwise known as MAP3K.

Several MAP3Ks have been identified that are activated by a wide variety of stimuli including environmental stress, inflammatory cytokines and other factors. MEKK4/MTK1 (MAP or ERK kinase kinase/MAP three kinase-1), ASK1 (apoptosis stimulated kinase) and TAK1 (TGF-β-activated kinase) are some of the enzymes identified as upstream activators of for MAPKKs. MEKK4/MTK1 is thought to be activated by several GADD-45-like genes that are induced in response to environmental stimuli and which eventually lead to p38 activation [Takekawa, M. and Saito, H. Cell, 1998, 95, 521-30]. TAK1 has been shown to activate MKK6 in response to transforming growth factor-β (TGF-β). TNF-stimulated activation of p38 is believed to be mediated by the recruitment of TRAF2 [TNF receptor associated factor] and the Fas adaptor protein, Daxx, which results in the activation of ASK1 and subsequently p38.

Several substrates of p38 have been identified including other kinases [e.g. MAPK activated protein kinase 2/3/5 (MAPKAP 2/3/5), p38 regulated/activated protein kinase (PRAK), MAP kinase-interacting kinase 1/2 (MNK1/2), mitogen- and stress-activated protein kinase 1 (MSK1/RLPK) and ribosomal S6 kinase-B (RSK-B)]; transcription factors [e.g. activating transcription factor 2/6 (ATF2/6), monocyte-enhancer factor-2A/C (MEF2A/C), C/EBP homologous protein (CHOP), Elk1 and Sap-1a1]; and other substrates [e.g. cPLA2, p47phox].

MAPKAP K2 is activated by p38 in response to environmental stress. Mice engineered to lack MAPKAP K2 do not produce TNF in response to lipopolysaccharide (LPS). Production of several other cytokines such as IL-1, IL-6, IFN-g and IL-10 is also partially inhibited [Kotlyarov, A. *et al* Nature Cell Biol. 1999, 1, 94-7]. Further, MAPKAP K2 from embryonic stem cells from

p38α null mice was not activated in response to stress and these cells did not produce IL-6 in response to IL-1 [Allen, M. *et al*, J. Exp. Med. 2000, 191, 859-69]. These results indicate that MAPKAP K2 is not only essential for TNF and IL-1 production but also for signalling induced by cytokines. In addition MAPKAP K2/3 phosphorylate and thus regulate heat shock proteins HSP 25 and HSP 27 which are involved in cytoskeletal reorganization.

Several small molecule inhibitors of p38 have been reported which inhibit IL-1 and TNF synthesis in human monocytes at concentrations in the low μM range [Lee, J. C. *et al*, Int. J. Immunopharm. 1988, 10, 835] and exhibit activity in animal models which are refactory to cyclooxygenase inhibitors [Lee, J. C. et al, Annals N. Y. Acad. Sci. 1993, 696, 149]. In addition these small molecule inhibitors are known to decrease the synthesis of a wide variety of pro-inflammatory proteins including IL-6, IL-8, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and cyclooxygenase-2 (COX-2). TNF-induced phosphorylation and activation of cytosolic PLA2, TNF-induced expression of VCAM-1 on endothelial cells and IL-1 stimulated synthesis of collagenase and stromelysin are also inhibited by small molecule inhibitors of p38 [Cohen, P. Trends Cell Biol. 1997, 7, 353-61].

A variety of cells including monocytes and macrophages produce TNF and IL-1. Excessive or unregulated TNF production is implicated in a number of disease states including Crohn's disease, ulcerative colitis, pyresis, rheumatoid arthritis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis, gouty arthritis and other arthritic conditions, toxic shock syndrome, endotoxic shock, sepsis, septic shock, gram negative sepsis, bone resorption diseases, reperfusion injury, graft vs. host reaction, allograft rejection, adult respiratory distress syndrome, chronic pulmonary inflammatory disease, silicosis, pulmonary sarcoisosis, cerebral malaria, scar tissue formation, keloid formation, fever and myalgias due to infection, such as influenza, cachexia secondary to

acquired immune deficiency syndrome (AIDS), cachexia secondary to infection or malignancy, AIDS or AIDS related complex.

Excessive or unregulated IL-1 production has been implicated in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, traumatic arthritis, rubella arthritis, acute synovitis, psoriatic arthritis, cachexia, Reiter's syndrome, endotoxemia, toxic shock syndrome, tuberculosis, atherosclerosis, muscle degeneration, and other acute or chronic inflammatory diseases such as the inflammatory reaction induced by endotoxin or inflammatory bowel disease. In addition IL-1 has been linked to diabetes and pancreatic β cells [Dinarello, C. A. J. Clinical Immunology, 1985, 5, 287-97].

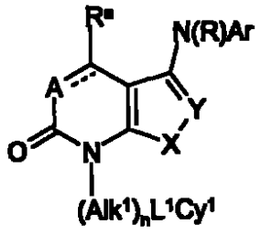
IL-8 is a chemotactic factor produced by various cell types including endothelial cells, mononuclear cells, fibroblasts and keratinocytes. IL-1, TNF and LPS all induce the production of IL-8 by endothelial cells. *In vitro* IL-8 has been shown to have a number of functions including being a chemoattractant for neutrophils, T-lymphocytes and basophils. IL-8 has also been shown to increase the surface expression of Mac-1 (CD11b/CD18) on neutrophils without *de novo* protein synthesis which may contribute to increased adhesion of neutrophils to vascular endothelial cells. Many diseases are characterised by massive neutrophil infiltration. Histamine release from basophils (in both atopic and normal individuals) is induced by IL-8 as is lysozomal enzyme release and respiratory burst from neutrophils.

The central role of IL-1 and TNF together with other leukocyte derived cytokines as important and critical inflammatory mediators is well documented. The inhibition of these cytokines has been shown or would be expected to be of benefit in controlling, alleviating or reducing many of these disease states.

The central position that p38 occupies within the cascade of signalling molecules mediating extracellular to intracellular signalling and its influence over not only IL-1, TNF and IL-8 production but also the synthesis and/or action of other pro-inflammatory proteins (e.g. IL-6, GM-CSF, COX-2, collagenase and stromelysin) make it an attractive target for inhibition by small molecule inhibitors with the expectation that such inhibition would be a highly effective mechanism for regulating the excessive and destructive activation of the immune system. Such an expectation is supported by the potent and diverse anti-inflammatory activities described for p38 kinase inhibitors [Adams, *ibid*; Badger, *et al*, J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 279, 1453-61; Griswold, *et al*, Pharmacol. Comm., 1996, 7, 323-29].

We have now found a group of compounds which are potent and selective inhibitors of p38 kinase (p38α, β, δ and γ) and the isoforms and splice variants thereof, especially p38α, p38β and p38β2. The compounds are thus of use in medicine, for example in the prophylaxis and treatment of immune or inflammatory disorders as described herein.

Thus according to one aspect of the invention we provide a compound of formula (1):



(1)

wherein:

the dashed line joining A and C(R=) is present and represents a bond and

A is a –N= atom or a –C(R^b)= group, or the dashed line is absent and A is a -N(R^b)-, or –C(R^b)(R^c)- group;

R^a, R^b and R^c is each independently a hydrogen atom or an optionally substituted C_{1-6}alkyl, -CN, -CO_2H, -CO_2R^1 (where R^1 is an optionally substituted alkyl group), -$CONH_2$, -$CONHR^1$ or -$CONR^1R^2$ group (where R^2 is an optionally substituted alkyl group);

R is a hydrogen atom or a straight or branched C_{1-6} alkyl group;

X is an -O-, -S- or substituted nitrogen atom or a -S(O)-, -S(O_2)- or -NH- group;

Y is a nitrogen or substituted carbon atom or a –CH= group;

n is zero or the integer 1;

Alk^1 is an optionally substituted aliphatic or heteroaliphatic chain

L^1 is a covalent bond or a linker atom or group;

Cy^1 is a hydrogen atom or an optionally substituted cycloaliphatic, polycycloaliphatic, heterocycloaliphatic, polyheterocycloaliphatic, aromatic or heteroaromatic group;

Ar is an optionally substituted aromatic or heteroaromatic group;

and the salts, solvates, hydrates and N-oxides thereof.

It will be appreciated that compounds of formula (1) may have one or more chiral centres, and exist as enantiomers or diastereomers. The invention is to be understood to extend to all such enantiomers, diastereomers and mixtures thereof, including racemates. Formula (1) and the formulae hereinafter are intended to represent all individual isomers and mixtures thereof, unless stated or shown otherwise. In addition, compounds of formula (1) may exist as tautomers, for example keto (CH_2C=O)-enol (CH=CHOH) tautomers. Formula (1) and the formulae hereinafter are intended to represent all individual tautomers and mixtures thereof, unless stated otherwise.

As used in formula (1) the terms "substituted nitrogen atom" and "substituted carbon atom" are intended to include groups such as those in which X is

-N(R^{10})- and Y is –C(R^{10})= where R^{10} is a substituent other than a hydrogen atom as generally or particularly defined hereinafter.

The following general terms as used herein in relation to compounds of the invention and intermediates thereto have the stated meaning below unless specifically defined otherwise.

Thus as used herein the term "alkyl" whether present as a group or part of a group includes straight or branched C_{1-6}alkyl groups, for example C_{1-4}alkyl groups such as methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, i-butyl or t-butyl groups. Similarly, the terms "alkenyl" or "alkynyl" are intended to mean straight or branched C_{2-6}alkenyl or C_{2-6}alkynyl groups such as C_{2-4}alkenyl or C_{2-4}alkynyl groups. Optional substituents which may be present on these groups include those optional substituents mentioned hereinafter in relation to Alk^1 when Alk^1 is an optionally substituted aliphatic chain.

The term halogen is intended to include fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms.

The term "haloalkyl" is intended to include those alkyl groups just mentioned sustituted by one, two or three of the halogen atoms just described. Particular examples of such groups include –CF_3, -CCl_3, -CHF_2, -$CHCl_2$, -CH_2F and –CH_2Cl groups.

The term "alkoxy" as used herein is intended to include straight or branched C_{1-6}alkoxy e.g. C_{1-4}alkoxy such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, s-butoxy, i-butoxy and t-butoxy. "Haloalkoxy" as used herein includes any of these alkoxy groups substituted by one, two or three halogen atoms as described above. Particular examples include –OCF_3, -$OCCl_3$, -$OCHF_2$, -$OCHCl_2$, -OCH_2F and –OCH_2Cl groups.

As used herein the term "alkylthio" is intended to include straight or branched C_{1-6}alkylthio, e.g. C_{1-4}alkylthio such as methylthio or ethylthio.

As used herein the term "alkylamino or dialkylamino" is intended to include the groups $-NHR^{1a}$ and $-N(R^{1a})(R^{1b})$ where R^{1a} and R^{1b} is each independently an optionally substituted straight or branched alkyl group or both together with the N atom to which they are attached form an optionally substituted heterocycloalkyl group which may contain a further heteroatom or heteroatom containing group such as an -O- or -S- atom or $-N(R^{1a})-$ group. Particular examples of such optionally substituted heterocycloalkyl groups include optionally substituted pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl and N'-C_{1-6}alkyl-piperazinyl groups. The optional substituents which may be present on such heterocycloalkyl groups include those optional substituents as described hereinafter in relation to aliphatic chains such as Alk^1.

When Alk^1 is present in compounds of formula (1) as an optionally substituted aliphatic chain it may be an optionally substituted C_{1-10}aliphatic chain. Particular examples include optionally substituted straight or branched chain C_{1-6}alkylene, C_{2-6}alkenylene, or C_{2-6}alkynylene chains.

Particular examples of aliphatic chains represented by Alk^1 include optionally substituted $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-(CH_2)_2CH_2-$, $-(CH_2)_3CH_2-$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-(CH_2)_4CH_2-$, $-(CH_2)_6CH_2-$, $-CHCH-$, $-CHCHCH_2-$, $-CH_2CHCH-$, $-CHCHCH_2CH_2-$, $-CH_2CHCHCH_2-$, $-(CH_2)_2CHCH-$, $-CC-$, $-CCCH_2-$, $-CH_2CC-$, $-CCCH_2CH_2-$, $-CH_2CCCH_2-$ or $-(CH_2)_2CCH-$ chains.

Heteroaliphatic chains represented by Alk^1 in the compounds of formula (1) include the aliphatic chains just described but with each additionally containing one, two, three or four heteroatoms or heteroatom-containing groups. Particular heteroatoms or groups include atoms or groups L^2 where L^2 is a linker atom or group. Each L^2 atom or group may interrupt the aliphatic group, or may be positioned at its terminal carbon atom to connect the group to an adjoining atom or group. Particular examples include optionally substituted $-L^2CH_2-$, $-CH_2L^2-$, $-L^2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)L^2-$, $-CH_2L^2CH_2-$, $-L^2CH_2CH_2-$, $-L^2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2L^2-$, $-CH_2CH_2L^2-$, $-CH_2L^2CH_2CH_2-$, $-CH_2L^2CH_2CH_2L^2-$, $-(CH_2)_2L^2CH_2-$, $-(CH_2)_3L^2CH_2-$, $-L^2(CH_2)_2CH_2-$, $-L^2CH_2CHCH-$, $-CHCHCH_2L^2-$ and $-(CH_2)_2L^2CH_2CH_2-$ chains.

When L^2 is present in heteroaliphatic chains as a linker atom or group it may be any divalent linking atom or group. Particular examples include –O- or -S- atoms or –C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-N(R^3)-$ [where R^3 is a hydrogen atom or a straight or branched alkyl group], $-N(R^3)O-$, $-N(R^3)N-$, $-CON(R^3)-$, $-OC(O)N(R^3)-$, $-CSN(R^3)-$, $-N(R^3)CO-$, $-N(R^3)C(O)O-$, $-N(R^3)CS-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-N(R^3)CON(R^3)-$, $-N(R^3)CSN(R^3)-$ or $-N(R^3)SO_2N(R^3)-$ groups. Where L^2 contains two R^3 groups these may be the same or different.

The optional substituents which may be present on aliphatic or heteroaliphatic chains represented by Alk^1 [and, unless stated otherwise, on alkyl, cycloalkyl heterocycloalkyl and other aliphatic or heteroaliphatic groups where specifically mentioned herein] include one, two, three or more substituents where each substituent may be the same or different and is selected from halogen atoms, e.g. fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, or -OH, $-CO_2H$, $-CO_2R^4$ [where R^4 is an optionally substituted straight or branched C_{1-6}alkyl group, and is in particular a straight or branched C_{1-4}alkyl group], e.g. $-CO_2CH_3$ or $-CO_2C(CH_3)_3$, $-CONHR^4$, e.g. $-CONHCH_3$, $-CON(R^4)_2$, e.g. $-CON(CH_3)_2$, $-COR^4$, e.g. $-COCH_3$, C_{1-6}alkoxy, e.g. methoxy or ethoxy, haloC_{1-6}alkoxy, e.g.

trifluoromethoxy or difluoromethoxy, thiol (-SH), $-S(O)R^4$, e.g. $-S(O)CH_3$, $-S(O)_2R^4$, e.g. $-S(O)_2CH_3$, C_{1-6}alkylthio e.g. methylthio or ethylthio, amino, $-NHR^4$, e.g. $-NHCH_3$ or $-N(R^4)_2$, e.g. $-N(CH_3)_2$ groups. Where two R^4 groups are present in any of the above substituents these may be the same or different.

In addition when two R^4 alkyl groups are present in any of the optional substituents just described these groups may be joined, together with the N atom to which they are attached, to form a heterocyclic ring. Such heterocyclic rings may be optionally interrupted by a further heteroatom or heteroatom containing group selected from –O-, -S-, $-N(R^4)-$, -C(O)- or –C(S)- groups. Particular examples of such heterocyclic rings include piperidinyl, pyrazolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl and piperazinyl rings.

When L^1 is present in compounds of formula (1) as a linker atom or group it may be any such atom or group as hereinbefore described in relation to L^2 linker atoms and groups.

Optionally substituted cycloaliphatic groups represented by the group Cy^1 in compounds of the invention include optionally substituted C_{3-10}cycloaliphatic groups. Particular examples include optionally substituted C_{3-10}cycloalkyl, e.g. C_{3-7}cycloalkyl or C_{3-10}cycloalkenyl, e.g C_{3-7}cycloalkenyl groups.

Optionally substituted heterocycloaliphatic groups represented by the group Cy^1 include optionally substituted 3 to 10 membered saturated or partially saturated monocyclic hydrocarbon rings containing one or more heteroatoms or heteroatom containing groups, such as optionally substituted C_{3-10}heterocycloaliphatic groups. Particular examples include optionally substituted C_{3-10}heterocycloalkyl, e.g. C_{3-7}heterocycloalkyl or C_{3-10}heterocycloalkenyl, e.g. C_{3-7}heterocycloalkenyl groups, each of said groups

containing one, two, three or four heteroatoms or heteroatom containing groups L^4 in place of or in addition to the ring carbon atoms where L^4 is an atom or group as previously defined for L^2.

Optionally substituted polycycloaliphatic groups represented by the group Cy^1 include optionally substituted C_{7-10}bi-or tricycloalkyl or C_{7-10}bi- or tricycloalkenyl groups. Optionally substituted heteropolycycloaliphatic groups represented by the group Cy^1 include optionally substituted C_{7-10}bi- or tricycloalkyl or C_{7-10}bi- or tri-cycloalkenyl groups containing one, two, three, four or more L^4 atoms or groups in place of or in addition to the ring carbon atoms.

Particular examples of cycloaliphatic, polycycloaliphatic, heterocycloaliphatic and heteropolycycloaliphatic groups represented by the group Cy^1 include optionally substituted cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, 2-cyclobuten-1-yl, 2-cyclopenten-1-yl, 3-cyclopenten-1-yl, adamantyl, norbornyl, norbornenyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, dihydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl, pyrroline, e.g. 2- or 3-pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinone, oxazolidinyl, oxazolidinone, dioxolanyl, e.g. 1,3-dioxolanyl, imidazolinyl, e.g. 2-imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, e.g. 2-pyrazolinyl, pyrazolidinyl, 5,6-dihydro-2(1H)-pyrazinone, tetrahydropyrimidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, pyranyl, e.g. 2- or 4-pyranyl, piperidinyl, homopiperidinyl, heptamethyleneiminyl, piperidinone, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, morpholinone, 1,4-dithianyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, 1,3,5-trithianyl, oxazinyl, e.g. 2H-1,3-, 6H-1,3-, 6H-1,2-, 2H-1,2- or 4H-1,4-oxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, isoxazinyl, e.g. o- or p-isoxazinyl, oxathiazinyl, e.g. 1,2,5 or 1,2,6-oxathiazinyl, 1,3,5-oxadiazinyl, dihydroisothiazolyl, dihydroisothiazole 1,1-dioxide , e.g. 2,3-dihydroisothiazole 1,1-dioxide, dihydropyrazinyl and tetrahydropyrazinyl groups.

The optional substituents which may be present on the cycloaliphatic, polycycloaliphatic, heterocycloaliphatic or heteropolycycloaliphatic groups represented by the group Cy^1 include one, two, three or more substituents selected from halogen atoms, or C_{1-6}alkyl, e.g. methyl or ethyl, haloC_{1-6}alkyl, e.g. halomethyl or haloethyl such as difluoromethyl or trifluoromethyl, optionally substituted by hydroxyl, e.g. $-C(OH)(CF_3)_2$, C_{1-6}alkoxy, e.g. methoxy or ethoxy, haloC_{1-6}alkoxy, eg. halomethoxy or haloethoxy such as difluoromethoxy or trifluoromethoxy, thiol, C_{1-6}alkylthiol, e.g. methylthiol or ethylthiol, carbonyl (=O), thiocarbonyl (=S), imino ($=NR^{4a}$) [where R^{4a} is an –OH group or a C_{1-6}alkyl group], or $-(Alk^3)_vR^5$ groups in which Alk^3 is a straight or branched C_{1-6}alkylene chain, v is zero or the integer 1 and R^5 is a C_{3-8}cycloalkyl, –OH, -SH, $-N(R^6)(R^7)$ [in which R^6 and R^7 is each independently selected from a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl or C_{3-8}cycloalkyl group], $-OR^8$, $-SR^8$, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R^8$, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_3R^8$, $-OCO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(S)R^8$, $-C(O)N(R^6)(R^7)$, $-OC(O)N(R^6)(R^7)$, $-N(R^6)C(O)R^7$, $-C(S)N(R^6)(R^7)$, $-N(R^6)C(S)R^7$, $-SO_2N(R^6)(R^7)$, $-N(R^6)SO_2R^7$, $-N(R^6)C(O)N(R^7)(R^8)$ [where R^8 is as defined for R^6], $-N(R^6)C(S)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^6)SO_2N(R^7)(R^8)$ or an optionally substituted aromatic or heteroaromatic group.

Particular examples of Alk^3 chains include $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ and $-CH(CH_3)CH_2-$ chains.

When R^5, R^6, R^7 and/or R^8 is present as a C_{3-8}cycloalkyl group it may be for example a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl group. Optional substituents which may be present on such groups include for example one, two or three substituents which may be the same or different selected from halogen atoms, for example fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, or hydroxy or C_{1-6}alkoxy, e.g. methoxy, ethoxy or *i*-propoxy groups.

When the groups R^6 and R^7 or R^7 and R^8 are both alkyl groups these groups may be joined, together with the N atom to which they are attached, to form a heterocyclic ring. Such heterocyclic rings may be optionally interrupted by a further heteroatom or heteroatom containing group selected from –O-, -S-, –N(R^7)-, -C(O)- or –C(S)- groups. Particular examples of such heterocyclic rings include piperidinyl, pyrazolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl and piperazinyl rings.

When R^6 is an optionally substituted aromatic or heteroaromatic group it may be any such group as described hereinafter in relation to Cy^1.

Additionally, when the group Cy^1 is a heterocycloaliphatic or heteropolycycloaliphatic group containing one or more nitrogen atoms each nitrogen atom may be optionally substituted by a group $-(L^5)_p(Alk^4)_qR^9$ in which L^5 is a –C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -$S(O)_2$-, -CON(R^8)- or –SO_2N(R^8)- group; p is zero or the integer 1; Alk^4 is an optionally substituted aliphatic or heteroaliphatic chain; q is zero or the integer 1; and R^9 is a hydrogen atom or an optionally substituted cycloaliphatic, heterocycloaliphatic, polycycloaliphatic, heteropolycycloaliphatic, aromatic or heteroaromatic group as herein described in relation to Cy^1. Optional substituents include those described previously in relation to heterocycloaliphatic groups.

When Alk^4 is present as an aliphatic or heteroaliphatic chain it may be for example any aliphatic or heteroaliphatic chain as hereinbefore described for Alk^1.

In general, optionally substituted aromatic groups represented by the groups Cy^1 include for example monocyclic or bicyclic fused ring C_{6-12}aromatic groups, such as phenyl, 1- or 2-napthyl, 1- or 2-tetrahydronapthyl, indanyl or indenyl groups.

Heteroaromatic groups represented by the groups Cy^1 include for example C_{1-6}heteroaromatic groups containing for example one, two, three or four heteroatoms selected from oxygen, sulphur or nitrogen atoms. In general, the heteroaromatic groups may be for example monocyclic or bicyclic fused ring heteroaromatic groups. Monocyclic heteroaromatic groups include for example five- or six-membered heteroaromatic groups containing one, two, three or four heteroatoms selected from oxygen, sulphur or nitrogen atoms. Bicyclic heteroaromatic groups include for example eight- to thirteen-membered fused ring heteroaromatic groups containing one, two or more heteroatoms selected from oxygen, sulphur or nitrogen atoms.

Particular examples of heteroaromatic groups of these types include pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, N-C_{1-6}alkylimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, benzofuryl, [2,3-dihydro]benzofuryl, benzothienyl, [2,3-dihydro]benzothienyl, benzotriazolyl, indolyl, indolinyl, indazolinyl, benzimidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzopyranyl, [3,4-dihydro]benzopyranyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, imidazo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,5-a]pyrazinyl, imidazo[1,5-c]pyrimidinyl, pyrido[3,4-b]pyridyl, pyrido[3,2-b]pyridyl, pyrido[4,3-b]pyridyl, quinolinyl, isoquinolinyl, phthalazinyl, tetrazolyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinyl, imidyl, e.g. succinimidyl, phthalimidyl or naphthalimidyl such as 1,8-naphthalimidyl, pyrazolo[4,3-d]pyrimidinyl, furo[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, pyrrolo[3,2-d]pyrimidinyl, pyrazolo[3,2-b]pyridinyl, furo[3,2-b]pyridinyl, thieno[3,2-b]pyridinyl, pyrrolo[3,2-b]pyridinyl, thiazolo[3,2-a]pyyridinyl, pyrido[1,2-a]pyrimidinyl, tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrimidinyl and dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidinyl groups.

Optional substituents which may be present on aromatic or heteroaromatic groups represented by the group Cy^1 include one, two, three or more substituents, each selected from an atom or group R^{10} in which R^{10} is R^{10a} or $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$, where R^{10a} is a halogen atom, or an amino ($-NH_2$), substituted amino, nitro, cyano, hydroxyl (-OH), substituted hydroxyl, formyl, carboxyl ($-CO_2H$), esterified carboxyl, thiol (-SH), substituted thiol, $-COR^{11}$ [where R^{11} is an $-L^6Alk^3(R^{10a})_r$, aryl or heteroaryl group], $-CSR^{11}$, $-SO_3H$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_3R^{11}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-CONH_2$, $-CSNH_2$, $-CONHR^{11}$, $-CSNHR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-CSN(R^{11})_2$, $-N(R^{12})SO_2R^{11}$ [where R^{12} is a hydrogen atom or a straight or branched alkyl group], $-N(SO_2R^{11})_2$, $-N(R^{12})SO_2NH_2$, $-N(R^{12})SO_2NHR^{11}$, $-N(R^{12})SO_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{12})COR^{11}$, $-N(R^{12})CONH_2$, $-N(R^{12})CONHR^{11}$, $-N(R^{12})CON(R^{11})_2$, $-N(R^{12})CSNH_2$, $-N(R^{12})CSNHR^{11}$, $-N(R^{12})CSN(R^{11})_2$, $-N(R^{12})CSR^{11}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{11}$, $-C{=}NR^{12}(NR^{12})$, $-SO_2NHet^1$ [where $-NHet^1$ is an optionally substituted C_{3-7}cyclicamino group optionally containing one or more other –O- or -S- atoms or $-N(R^{12})$-, -C(O)- or –C(S)- groups], $-CONHet^1$, $-CSNHet^1$, $-N(R^{12})SO_2NHet^1$, $-N(R^{12})CONHet^1$, $-N(R^{12})CSNHet^1$, $-SO_2N(R^{12})Het$ [where -Het is an optionally substituted monocyclic C_{3-7}carbocyclic group optionally containing one or more other –O- or –S- atoms or $-N(R^{12})$-, -C(O)-, -S(O)- or $-S(O)_2$- groups], -Het, $-CON(R^{12})Het$, $-CSN(R^{12})Het$, $-N(R^{12})CON(R^{12})Het$, $-N(R^{12})CSN(R^{12})Het$, $-N(R^{12})SO_2N(R^{12})Het$, aryl or heteroaryl groups; L^6 is a covalent bond or a linker atom or group as hereinbefore defined for L^2; Alk^5 is an optionally substituted straight or branched C_{1-6}alkylene, C_{2-6}alkenylene or C_{2-6}alkynylene chain, optionally interrupted by one, two or three –O- or -S- atoms or $-S(O)_n$- [where n is an integer 1 or 2] or $-N(R^{12})$- e.g. $-N(CH_3)$- groups; and r is zero or the integer 1, 2, or 3. It will be appreciated that when two R^{11} or R^{12} groups are present in one of the above substituents the R^{11} and R^{12} groups may be the same or different.

When in the group $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$ r is an integer 1, 2 or 3, it is to be understood that the substituent or substituents R^{10a} may be present on any suitable carbon

atom in –Alk^5. Where more than one R^{10a} substituent is present these may be the same or different and may be present on the same or different atom in –Alk^5. Clearly, when r is zero and no substituent R^{10a} is present the alkylene, alkenylene or alkynylene chain represented by Alk^5 becomes an alkyl, alkenyl or alkynyl group.

When R^{10a} is a substituted amino group it may be for example a group -NHR^{11} [where R^{11} is as defined above] or a group -N(R^{11})$_2$ wherein each R^{11} group is the same or different.

When R^{10a} is a halogen atom it may be for example a fluorine, chlorine, bromine, or iodine atom.

When R^{10a} is a substituted hydroxyl or substituted thiol group it may be for example a group -OR^{11} or a -SR^{12} group respectively.

Esterified carboxyl groups represented by the group R^{10a} include groups of formula -CO_2Alk^6 wherein Alk^6 is a straight or branched, optionally substituted C_{1-6}alkyl group such as a methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl or t-butyl group; a C_{6-12}arylC_{1-6}alkyl group such as an optionally substituted benzyl, phenylethyl, phenylpropyl, 1-naphthylmethyl or 2-naphthylmethyl group; a C_{6-12}aryl group such as an optionally substituted phenyl, 1-naphthyl or 2-naphthyl group; a C_{6-12}aryloxyC_{1-6}alkyl group such as an optionally substituted phenyloxymethyl, phenyloxyethyl, 1-naphthyloxymethyl, or 2-naphthyloxymethyl group; an optionally substituted C_{1-6}alkanoyloxyC_{1-6}alkyl group, such as a pivaloyloxymethyl, propionyloxyethyl or propionyloxypropyl group; or a C_{6-12}aroyloxyC_{1-6}alkyl group such as an optionally substituted benzoyloxyethyl or benzoyloxypropyl group. Optional substituents present on the Alk^6 group include R^{10a} atoms and groups as described above.

When Alk^5 is present in or as a substituent it may be for example a $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CCH_2-$, $-CH_2C=CH-$, $-CH=CHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2-$, $-CH_2CH_2CH=CH_2-$, $-CC-$, $-CCCH_2-$, $-CH_2CC-$, $-CCCH_2CH_2-$, $-CH_2CCCH_2-$ or $-CH_2CH_2CC-$ chain, optionally interrupted by one, two, or three -O- or -S-, atoms or $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ or $-N(R^{12})-$, e.g. $-N(CH_3)-$ groups. The aliphatic chains represented by Alk^5 may be optionally substituted by one, two or three halogen atoms in addition to any R^{10a} groups that may be present.

Aryl or heteroaryl groups represented by the groups R^{10a} or R^{11} include mono- or bicyclic optionally substituted C_{6-12} aromatic or C_{1-9} heteroaromatic groups as described above for the group Cy^1. The aromatic and heteroaromatic groups may be attached to the group Cy^1 in compounds of formula (1) by any carbon or hetero e.g. nitrogen atom as appropriate.

It will be appreciated that when $-NHet^1$ or $-Het$ forms part of a substituent R^{10} the heteroatoms or heteroatom containing groups that may be present within the ring $-NHet^1$ or $-Het$ take the place of carbon atoms within the parent carbocyclic ring.

Thus when $-NHet^1$ or $-Het$ forms part of a substituent R^{10} each may be for example an optionally substituted pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl or thiazolidinyl group. Additionally Het may represent for example, an optionally substituted cyclopentyl or cyclohexyl group. Optional substituents which may be present on $-NHet^1$ include those substituents described above when Cy^1 is a heterocycloaliphatic group.

Particularly useful atoms or groups represented by R^{10} include fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, or C_{1-6}alkyl, e.g. methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-

butyl or t-butyl, optionally substituted phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, furyl, thiazolyl, or thienyl, C_{1-6}hydroxyalkyl, e.g. hydroxymethyl or hydroxyethyl, carboxyC_{1-6}alkyl, e.g. carboxyethyl, C_{1-6}alkylthio e.g. methylthio or ethylthio, carboxyC_{1-6}alkylthio, e.g. carboxymethylthio, 2-carboxyethylthio or 3-carboxypropylthio, C_{1-6}alkoxy, e.g. methoxy or ethoxy, hydroxyC_{1-6}alkoxy, e.g. 2-hydroxyethoxy, optionally substituted phenoxy, pyridyloxy, thiazolyoxy, phenylthio or pyridylthio, C_{3-7}cycloalkyl, e.g. cyclobutyl, cyclopentyl, C_{3-7}cycloalkoxy, e.g. cyclopentyloxy, haloC_{1-6}alkyl, e.g. trifluoromethyl, haloC_{1-6}alkoxy, e.g. trifluoromethoxy, C_{1-6}alkylamino, e.g. methylamino, ethylamino, $-CH(CH_3)NH_2$ or $-C(CH_3)_2NH_2$, haloC_{1-6}alkylamino, e.g. fluoroC_{1-6}alkylamino,e.g. $-CH(CF_3)NH_2$ or $-C(CF_3)_2NH_2$, amino ($-NH_2$), aminoC_{1-6}alkyl, e.g. aminomethyl or aminoethyl, C_{1-6}dialkylamino, e.g. dimethylamino or diethylamino, C_{1-6}alkylaminoC_{1-6}alkyl, e.g. ethylaminoethyl, C_{1-6}dialkylaminoC_{1-6}alkyl, e.g. diethylaminoethyl, aminoC_{1-6}alkoxy, e.g. aminoethoxy, C_{1-6}alkylaminoC_{1-6}alkoxy, e.g. methylaminoethoxy, C_{1-6}dialkylaminoC_{1-6}alkoxy, e.g. dimethylaminoethoxy, diethylaminoethoxy, diisopropylaminoethoxy, or dimethylaminopropoxy, imido, such as phthalimido or naphthalimido, e.g. 1,8-naphthalimido, nitro, cyano, hydroxyl (-OH), formyl [HC(O)-], carboxyl ($-CO_2H$), $-CO_2Alk^a$ [where Alk^a is as defined above], C_{1-6} alkanoyl e.g. acetyl, optionally substituted benzoyl, thiol (-SH), thioC_{1-6}alkyl, e.g. thiomethyl or thioethyl, sulphonyl ($-SO_3H$), C_{1-6}alkylsulphonyl, e.g. methylsulphonyl, aminosulphonyl ($-SO_2NH_2$), C_{1-6}alkylaminosulphonyl, e.g. methylaminosulphonyl or ethylaminosulphonyl, C_{1-6}dialkylaminosulphonyl, e.g. dimethylaminosulphonyl or diethylaminosulphonyl, phenylaminosulphonyl, carboxamido ($-CONH_2$), C_{1-6}alkylaminocarbonyl, e.g. methylaminocarbonyl or ethylaminocarbonyl, C_{1-6}dialkylaminocarbonyl, e.g. dimethylaminocarbonyl or diethylaminocarbonyl, aminoC_{1-6}alkylaminocarbonyl, e.g. aminoethylamino-carbonyl, C_{1-6}dialkylaminoC_{1-6}alkylaminocarbonyl, e.g. diethylaminoethyl-aminocarbonyl, aminocarbonylamino, C_{1-6}alkylaminocarbonylamino, e.g. methylaminocarbonylamino or ethylaminocarbonylamino, C_{1-6}dialkylamino-carbonylamino, e.g. dimethylaminocarbonylamino or diethylamino-carbonylamino, C_{1-}

$_6$alkylaminocabonylC_{1-6}alkylamino, e.g. methylamino-carbonylmethylamino, aminothiocarbonylamino, C_{1-6}alkylaminothiocarbonyl-amino, e.g. methylaminothiocarbonylamino or ethylaminothiocarbonylamino, C_{1-6}dialkylaminothiocarbonylamino, e.g. dimethylaminothiocarbonylamino or diethylaminothiocarbonylamino, C_{1-6}alkylaminothiocarbonylC_{1-6}alkylamino, e.g. ethylaminothiocarbonylmethylamino, -CONHC(=NH)NH_2, C_{1-6}alkylsulphonylamino, e.g. methylsulphonylamino or ethylsulphonylamino, C_{1-6}dialkylsulphonylamino, e.g. dimethylsulphonylamino or diethylsulphonylamino, optionally substituted phenylsulphonylamino, aminosulphonylamino (-$NHSO_2NH_2$), C_{1-6}alkylaminosulphonylamino, e.g. methylaminosulphonylamino or ethylaminosulphonylamino, C_{1-6}dialkylaminosulphonylamino, e.g. dimethylaminosulphonylamino or diethylaminosulphonylamino, optionally substituted morpholinesulphonylamino or morpholinesulphonylC_{1-6}alkylamino, optionally substituted phenylaminosulphonylamino, C_{1-6}alkanoylamino, e.g. acetylamino, aminoC_{1-6}alkanoylamino e.g. aminoacetylamino, C_{1-6}dialkylaminoC_{1-6}alkanoylamino, e.g. dimethylaminoacetylamino, C_{1-6}alkanoylaminoC_{1-6}alkyl, e.g. acetylaminomethyl, C_{1-6}alkanoylaminoC_{1-6}alkylamino, e.g. acetamidoethylamino, C_{1-6}alkoxycarbonylamino, e.g. methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino or t-butoxycarbonylamino or optionally substituted benzyloxy, pyridylmethoxy, thiazolylmethoxy, benzyloxycarbonylamino, benzyloxycarbonylaminoC_{1-6}alkyl e.g. benzyloxycarbonylaminoethyl, benzothio, pyridylmethylthio or thiazolylmethylthio groups.

A further particularly useful group of substituents represented by R^{10} when present on aromatic or heteroaromatic groups includes substituents of formula –$L^8Alk^5R^{10a}$ where L^8 is preferably a covalent bond or an –O- or -S- atom or –$N(R^3)$-, -C(O)-, -C(O)O-, -O-C(O)-, -$N(R^3)$CO-, -$CON(R^3)$- or –$N(R^3)S(O)_z$- group, Alk^5 is an optionally substituted C_{1-6}alkyl group optionally interrupted by one or two –O- or –S- atoms or –$N(R^{12})$-, -C(O)-, -C(S)-, -$CON(R^{12})$- or –$N(R^{12})$CO- groups and R^{10a} is an optionally substituted Het group as herein

defined or an optionally substituted heteroaromatic group as hereinbefore described in relation to Cy^1.

Where desired, two R^{10} substituents may be linked together to form a cyclic group such as a cyclic ether, e.g. a C_{1-6}alkylenedioxy group such as methylenedioxy or ethylenedioxy.

It will be appreciated that where two or more R^{10} substituents are present, these need not necessarily be the same atoms and/or groups. In general, the substituent(s) may be present at any available ring position on the aromatic or heteroaromatic group represented by the group Cy^1.

The substituted aromatic or heteroaromatic group represented by Ar in compounds of the invention may be any aromatic or heteroaromatic group as hereinbefore described for Cy^1. Optional substituents which may be present include those R^{10} atoms and groups as generally or particularly described in relation to Cy^1 aromatic and heteroaromatic groups.

The presence of certain substituents in the compounds of formula (1) may enable salts of the compounds to be formed. Suitable salts include pharmaceutically acceptable salts, for example acid addition salts derived from inorganic or organic acids, and salts derived from inorganic and organic bases.

Acid addition salts include hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, alkylsulfonates, e.g. methanesulfonates, ethanesulfonates, or isothionates, arylsulfonates, e.g. *p*-toluenesulfonates, besylates or napsylates, phosphates, sulphates, hydrogen sulphates, acetates, trifluoroacetates, propionates, citrates, maleates, fumarates, malonates, succinates, lactates, oxalates, tartrates and benzoates.

Salts derived from inorganic or organic bases include alkali metal salts such as sodium or potassium salts, alkaline earth metal salts such as magnesium or calcium salts, and organic amine salts such as morpholine, piperidine, dimethylamine or diethylamine salts.

Particularly useful salts of compounds according to the invention include pharmaceutically acceptable salts, especially acid addition pharmaceutically acceptable salts.

In compounds of formula (1) R is preferably a hydrogen atom.

In compounds of this type and in general in compounds of formula (1) X is preferably an –O- or –S- atom, and is especially a –S- atom.

In general in compounds of formula (1) R^a is preferably a hydrogen atom or a C_{1-4}alkyl group, especially a methyl, ethyl, n-propyl or i-propyl group. In particular R^a is a methyl group or more especially a hydrogen atom.

In another particular class of compounds of formula (1) the bond represented by the dashed line is present and A is a $-C(R^b)=$ group. In these compounds R^b is preferably a hydrogen atom or a C_{1-4}alkyl group, especially a methyl, ethyl, n-propyl or i-propyl group. More particularly R^b is a methyl group or more especially a hydrogen atom.

When in compounds of formula (1) n is the integer 1, Alk^1 is preferably an optionally substituted C_{1-6}alkylene chain, especially an optionally substituted $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$ or $-CH_2CH(CH_3)-$ chain, most especially a $-CH_2-$ or $-CH_2CH_2-$ chain.

In one class of compounds of formula (1) n is zero.

The group L^1 in compounds of formula (1) is preferably a covalent bond or an –O- or –S- atom or an –N(R^3)-, especially –NH- or –N(CH_3)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- or –S(O)$_2$- group. More particularly L^1 is a covalent bond or an –O- or –S- atom or –NH- group. L^1 is more especially preferably is a covalent bond.

Cy^1 in compounds of formula (1) is preferably an optionally substituted cycloaliphatic, aromatic or heteroaromatic group as hereinbefore generally and particularly defined.

Particularly preferred Cy^1 optionally substituted cycloaliphatic groups include optionally substituted C_{3-7}cycloalkyl groups, especially cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl groups. Cy^1 is in particular a cyclopropyl group.

Each of these preferred Cy^1 cycloalkyl groups may be unsubstituted. When substituents are present these may in particular include halogen atoms, especially fluorine, chlorine or bromine atoms, or C_{1-6}alkyl groups, especially C_{1-3}alkyl groups, most especially a methyl group, or a haloC_{1-6}alkyl group, especially a fluoroC_{1-6}alkyl group, most especially a –CF_3 group, or a C_{1-6}alkoxy, especially methoxy, ethoxy, propxy or i-propoxy group, or a haloC_{1-6}alkoxy, especially a fluoroC_{1-6}alkoxy, most especially a –OCF_3 group, or a cyano (-CN), esterified carboxyl, especially –CO_2CH_3 or –$CO_2C(CH_3)_3$, nitro (-NO_2), amino (-NH_2), substituted amino, especially –$NHCH_3$ or –$N(CH_3)_2$, -C(O)R^6, especially –$C(O)CH_3$, or –N(R^6)C(O)R^7, especially –$NHCOCH_3$ group.

Particularly preferred Cy^1 aromatic groups include optionally substituted phenyl groups. Particularly preferred heteroaromatic groups include optionally substituted monocyclic heteroaromatic groups, especially optionally substituted five- or six-membered heteroaromatic groups containing one, two, three or four heteroatoms selected from oxygen, sulphur

or nitrogen atoms. Particularly preferred optionally substituted monocyclic heteroaromatic groups include optionally substituted furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl or triazinyl group. In a further preference, the heteroaromatic group may be an eight- to thirteen-membered bicyclic fused ring containing one or two oxygen, sulphur or nitrogen atoms. Particularly useful groups of this type include optionally substituted indolyl groups.

Particularly preferred optional substituents which may be present on Cy^1 aromatic or heteroaromatic groups include one, two or three atoms or groups $-R^{10a}$ or $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$ as hereinbefore defined. Particularly useful optional substituents include halogen atoms, especially fluorine, chlorine or bromine atoms, or C_{1-6}alkyl groups, especially C_{1-3}alkyl groups, most especially a methyl group, or a haloC_{1-6}alkyl group, especially a fluoroC_{1-6}alkyl group, most especially a $-CF_3$ group, or a C_{1-6}alkoxy, especially methoxy, ethoxy, propxy or l-propoxy group, or a haloC_{1-6}alkoxy, especially a fluoroC_{1-6}alkoxy, most especially a $-OCF_3$ group, or a cyano (-CN), carboxyl ($-CO_2H$), esterified carboxyl ($-CO_2Alk^6$), especially $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, or $-CO_2C(CH_3)_3$, nitro ($-NO_2$), amino ($-NH_2$), substituted amino, especially $-NHCH_3$ or $-N(CH_3)_2$, $-COR^{11}$, especially $-COCH_3$, or $-N(R^{12})COR^{11}$, especially $-NHCOCH_3$ group.

Further preferred optional substituents which may be present on Cy^1 aromatic or heteroaromatic groups include groups of formula $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$ in which r is the integer 1 or 2, L^6 is a covalent bond or an -O- or -S- atom or a $-N(R^3)$-, especially -NH- or $-N(CH_3)$-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -OC(O)-, $-N(R^3)CO$-, especially -NHCO-, or $-CON(R^3)$-, especially -CHNH-group, Alk^5 is a C_{1-6}alkyl chain, especially a $-CH_2$-, $-CH_2CH_2$-, $-CH_2CH_2CH_2$- or $-CH_2CH_2CH_2CH_2$- chain and R^{10a} is a hydroxyl or substituted hydroxyl group, especially a $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ or $-OCH(CH_3)_2$ group or a $-NH_2$ or substituted amino group, especially a $-N(CH_3)_2$ or $-N(CH_2CH_3)_2$ group or a –

Het group, especially an optionally substituted monocyclic C_{5-7}carbocyclic group containing one, two or three –O-, -S-, -N(R^{12})-, especially –NH- or –N(CH_3)-or –C(O)- groups within the ring structure as previously described, most especially an optionally substituted pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, e.g. N-methylpiperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or piperazinyl group or R^{10a} is an optionally substituted heteroaromatic group, especially a five- or six-membered monocyclic heteroaromatic group containing one, two, three or four heteroatoms selected from oxygen, sulphur or nitrogen atoms, such as optionally substituted pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, pyridazinyl, or pyrazinyl group. Particularly preferred optional substituents on the –Het groups just described include hydroxyl (-OH) and carboxyl (-CO_2H) groups or those preferred optional substituents just described in relation to the group Cy^1, especially when Cy^1 is a cycloalkyl group.

In one particularly preferred group of compounds of formula (1) Cy^1 is an optionally substituted phenyl group, especially a phenyl group optionally substituted by one, two or three substituents where at least one, and preferably two substituents are located *ortho* to the bond joining Cy^1 to the remainder of the compound of formula (1). Particularly preferred *ortho* substituents include halogen atoms, especially fluorine or chlorine atoms, or C_{1-3}alkyl groups, especially methyl groups, C_{1-3}alkoxy groups, especially methoxy, haloC_{1-3}alkyl groups, especially -CF_3, haloC_{1-3}alkoxy groups, especially –OCF_3, or cyano (-CN), groups. In this class of compounds a second or third optional substituent when present in a position other than the *ortho* positions of the ring Cy^1 may be preferably an atom or group –R^{10a} or –$L^6Alk^8(R^{10a})_r$ as herein generally and particularly described. In another preference, the Cy^1 phenyl group may have a substituent *para* to the bond joining Cy^1 to the remainder of the compound of formula (1). Particular *para* substituents include those particularly preferred *ortho* substituents just

described. Where desired, the *para* substituent may be present with other *ortho* or *meta* substituents as just mentioned.

The group Y in compounds of formula (1) is preferably a –CH= group or a substituted carbon atom. Particular substituted carbon atoms include those where Y is $-C(R^{10})=$ wherein R^{10} is as generally or particularly described above, especially those $-R^{10a}$ and $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$ substituents just described with respect to those preferred optional substituents present on Cy^1 aromatic or heteroaromatic groups. Particularly useful R^{10} groups include –CN, $-X^1NH_2$, (where X^1 is a -C(O)- or $-S(O)_2-$ group), $-X^1NHR^{11}$, $-X^1N(R^{11})_2$, $-X^1NHet^1$, $-X^1N(R^{12})Het$, $-X^1N(R^{12})Alk^5Het$, $-COR^{11}$, $-C=NR^{12}(NR^{12})$ or esterified carboxyl groups as described previously in relation to Cy^1 aromatic or heteroaromatic groups. Particularly useful compounds of formula (1) are those compounds wherein Y is –CH= or $-C(R^{10})=$ in which R^{10} is a –CN, $-CONH_2$, $-CONHR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-CONHet^1$, $-CON(R^{12})Het$, $-CON(R^{12})Alk^5Het$, or esterified carboxyl, particularly $-CO_2Alk^6$ group as generally or particularly described herein.

Particularly preferred Ar aromatic groups in compounds of formula (1) include optionally substituted phenyl groups. Particularly preferred heteroaromatic groups include optionally substituted monocyclic heteroaromatic groups, especially optionally substituted five- or six-membered heteroaromatic groups containing one, two, three or four heteroatoms selected from oxygen, sulphur or nitrogen atoms. Particularly preferred optionally substituted monocyclic heteroaromatic groups include optionally substituted furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl or triazinyl group.

Particularly preferred optional substituents which may be present on Ar aromatic or heteroaromatic groups include atoms or groups $-R^{10a}$ or $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$ as hereinbefore defined. Particularly useful optional substituents include halogen atoms, especially fluorine, chlorine or bromine atoms, or C_1-

$_6$alkyl groups, especially C_{1-3}alkyl groups, most especially a methyl group, or a haloC_{1-6}alkyl group, especially a fluoroC_{1-6}alkyl group, most especially a $-CF_3$ group, or a C_{1-6}alkoxy, especially methoxy, ethoxy, propxy or i-propoxy group, or a haloC_{1-6}alkoxy, especially a fluoroC_{1-6}alkoxy, most especially a $-OCF_3$ group, or a cyano (-CN), esterified carboxyl, especially $-CO_2CH_3$ or $-CO_2C(CH_3)_3$, nitro ($-NO_2$), amino ($-NH_2$), substituted amino, especially $-NHCH_3$ or $-N(CH_3)_2$, $-COR^{11}$, especially $-COCH_3$, or $-N(R^{12})COR^{11}$, especially $-NHCOCH_3$ group.

Particularly useful Ar groups in compounds of formula (1) include phenyl and mono- or disubstituted phenyl groups in which each substituent is in particular a $-R^{10a}$ or $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$ atom or group as just defined and is especially a halogen atom or a C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy or –CN group

Particularly useful compounds of the invention include each of the compounds described in the Examples hereinafter, and the salts, solvates, hydrates and N-oxides thereof.

Compounds according to the invention are potent and selective inhibitors of p38 kinases, including all isoforms and splice variants thereof. More specifically the compounds of the invention are inhibitors of p38α, p38β and p38β2. The ability of the compounds to act in this way may be simply determined by employing tests such as those described in the Examples hereinafter.

The compounds of formula (1) are of use in modulating the activity of p38 kinases and in particular are of use in the prophylaxis and treatment of any p38 kinase mediated diseases or disorders in a human, or other mammal. The invention extends to such a use and to the use of the compounds for the manufacture of a medicament for treating such diseases or disorders. Further

the invention extends to the administration to a human an effective amount of a p38 inhibitor for treating any such disease or disorder.

The invention also extends to the prophylaxis or treatment of any disease or disorder in which p38 kinase plays a role including conditions caused by excessive or unregulated pro-inflammatory cytokine production including for example excessive or unregulated TNF, IL-1, IL-6 and IL-8 production in a human, or other mammal. The invention extends to such a use and to the use of the compounds for the manufacture of a medicament for treating such cytokine-mediated diseases or disorders. Further the invention extends to the administration to a human an effective amount of a p38 inhibitor for treating any such disease or disorder.

Diseases or disorders in which p38 kinase plays a role either directly or via pro-inflammatory cytokines including the cytokines TNF, IL-1, IL-6 and IL-8 include without limitation autoimmune diseases, inflammatory diseases, destructive-bone disorders, proliferative disorders, neurodegenerative disorders, viral diseases, allergies, infectious diseases, heart attacks, angiogenic disorders, reperfusion/ischemia in stroke, vascular hyperplasia, organ hypoxia, cardiac hypertrophy, thrombin-induced platelet aggregation and conditions associated with prostaglandin endoperoxidase synthetase-2 (COX-2).

Autoimmune diseases which may be prevented or treated include but are not limited to rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, multiple sclerosis, diabetes, glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, chronic thyroiditis, Grave's disease, hemolytic anemia, autoimmune gastritis, autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, chronic active hepatitis, myasthenia gravis, atopic dermatitis, graft vs, host disease or psoriasis.

The invention further extends to the particular autoimmune disease rheumatoid arthritis.

Inflammatory diseases which may be prevented or treated include but are not limited to asthma, allergies, respiratory distress syndrome or acute or chronic pancreatitis.

Destructive bone disorders which may be prevented or treated include but are not limited to osteoporosis, osteoarthritis and multiple myeloma-related bone disorder.

Proliferative diseases which may be prevented or treated include but are not limited to acute or chronic myelogenous leukemia, Kaposi's sarcoma, metastic melanoma and multiple myeloma.

Neurodegenerative diseases which may be prevented or treated include but are not limited to Parkinson's disease, Alzheimer's disease, cerebral ischemias or neurodegenerative disease caused by traumatic injury.

Viral diseases which may be prevented or treated include but are not limited to acute hepatitis infection (including hepatitis A, hepatitis B and hepatitis C), HIV infection and CMV retinitis.

Infectious diseases which may be prevented or treated include but are not limited to septic shock, sepsis and Shigellosis.

In addition, p38 inhibitors of this invention also exhibit inhibition of expression of inducible pro-inflammatory proteins such as prostaglandin endoperoxidase synthetase-2, otherwise known as cyclooxygenase-2 (COX-2) and are therefore of use in therapy. Pro-inflammatory mediators of the cyclooxygenase pathway derived from arachidonic acid are produced by

inducible COX-2 enzyme. Regulation of COX-2 would regulate these pro-inflammatory mediators such as prostaglandins, which affect a wide variety of cells and are important and critical inflammatory mediators of a wide variety of disease states and conditions. In particular these inflammatory mediators have been implicated in pain, such as in the sensitization of pain receptors, or edema. Accordingly additional p38 mediated conditions which may be prevented or treated include edema, analgesia, fever and pain such as neuromuscular pain, headache, dental pain, arthritis pain and pain caused by cancer.

As a result of their p38 inhibitory activity, compounds of the invention have utility in the prevention and treatment of diseases associated with cytokine production including but not limited to those diseases associated with TNF, IL-1, IL-6 and IL-8 production.

Thus TNF mediated diseases or conditions include for example rheumatoid arthritis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis, gouty arthritis and other arthritic conditions, sepsis, septic shock syndrome, adult respiratory distress syndrome, cerebral malaria, chronic pulmonary inflammatory disease, silicosis, pulmonary sarcoiosis, bone resportion disease, reperfusion injury, graft vs. host reaction, allograft rejections, fever and myalgias due to infection, cachexia secondary to infection, AIDS, ARC or malignancy, keloid formation, scar tissue formation, Crohn's disease, ulcerative colitis, pyresis, viral infections such as HIV, CMV, influenza and herpes; and vetinary viral infections, such as lentivirus infections, including but not limited to equine infectious anemia virus, caprine arthritis virus, visna virus or maedi virus; or retrovirus infections, including feline immunodeficiency virus, bovine immunodeficiency virus or canine immunodeficiency virus.

Compounds of the invention may also be used in the treatment of viral infections, where such viruses elicit TNF production *in vivo* or are sensitive to

upregulation by TNF. Such viruses include those that produce TNF as a result of infection and those that are sensitive to inhibition, for instance as a result of decreased replication, directly or indirectly by the TNF inhibiting compounds of the invention. Such viruses include, but are not limited to, HIV-1, HIV-2 and HIV-3, Cytomegalovirus (CMV), Influenza, adenovirus and the Herpes group of viruses such as Herpes Zoster and Herpes Simplex.

IL-1 mediated diseases or conditions include for example rheumatoid arthritis, osteoarthritis, psoriatic arthritis, traumatic arthritis, rubella arthritis, inflammatory bowel disease, stroke, endotoxemia and/or toxic shock syndrome, inflammatory reaction induced by endotoxin, diabetes, pancreatic β-cell disease, Alzheimer's disease, tuberculosis, atherosclerosis, muscle degeneration and cachexia.

IL-8 mediated diseases and conditions include for example those characterized by massive neutrophil infiltration such as psoriasis, inflammatory bowel disease, asthma, cardiac, brain and renal reperfusion injury, adult respiratory distress syndrome, thrombosis and glomerulonephritis. The increased IL-8 production associated with each of these diseases is responsible for the chemotaxis of neutrophils into inflammatory sites. This is due to the unique property of IL-8 (in comparison to TNF, IL-1 and IL-6) of promoting neutrophil chemotaxis and activation. Therefore, inhibition of IL-8 production would lead to a direct reduction in neutrophil infiltration.

It is also known that both IL-6 and IL-8 are produced during rhinovirus (HRV) infections and contribute to the pathogenesis of the common cold and exacerbation of asthma associated with HRV infection [Turner *et al*, Clin. Infec. Dis., 1997, 26, 840; Grunberg *et al*, Am. J. Crit. Care Med. 1997, 155, 1362; Zhu *et al*, J. Clin. Invest. 1996, 97, 421]. It has also been demonstrated *in vitro* that infection of pulmonary epithelial cells (which represent the

primary site of infection by HRV) with HRV results in production of IL-6 and IL-8 [Sabauste *et al*, J. Clin. Invest. 1995, 96, 549]. Therefore, p38 inhibitors of the invention may be used for the treatment or prophylaxis of the common cold or respiratory viral infection caused by human rhinovirus infection (HRV), other enteroviruses, coronavirus, influenza virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus or adenovirus infection.

For the prophylaxis or treatment of a p38 or pro-inflammatory cytokine mediated disease the compounds according to the invention may be administered to a human or mammal as pharmaceutical compositions, and according to a further aspect of the invention we provide a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (1) together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients or diluents.

Pharmaceutical compositions according to the invention may take a form suitable for oral, buccal, parenteral, nasal, topical, ophthalmic or rectal administration, or a form suitable for administration by inhalation or insufflation.

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets, lozenges or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g. pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g. lactose, microcrystalline cellulose or calcium hydrogen phosphate); lubricants (e.g. magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g. potato starch or sodium glycollate); or wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with

pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents, emulsifying agents, non-aqueous vehicles and preservatives. The preparations may also contain buffer salts, flavouring, colouring and sweetening agents as appropriate.

Preparations for oral administration may be suitably formulated to give controlled release of the active compound.

For buccal administration the compositions may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

The compounds for formula (1) may be formulated for parenteral administration by injection e.g. by bolus injection or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g. in glass ampoule or multi dose containers, e.g. glass vials. The compositions for injection may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilising, preserving and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile pyrogen-free water, before use.

In addition to the formulations described above, the compounds of formula (1) may also be formulated as a depot preparation. Such long acting formulations may be administered by implantation or by intramuscular injection.

For nasal administration or administration by inhalation, the compounds for use according to the present invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation for pressurised packs or a nebuliser, with the use of suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichloro-

fluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas or mixture of gases.

The compositions may, if desired, be presented in a pack or dispenser device which may contain one or more unit dosage forms containing the active ingredient. The pack or dispensing device may be accompanied by instructions for administration.

For topical administration the compounds for use according to the present invention may be conveniently formulated in a suitable ointment containing the active component suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable carriers. Particular carriers include, for example, mineral oil, liquid petroleum, propylene glycol, polyoxyethylene, polyoxypropylene, emulsifying wax and water. Alternatively the compounds for use according to the present invention may be formulated in a suitable lotion containing the active component suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable carriers. Particular carriers include, for example mineral oil, sorbitan monostearate, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, benzyl alcohol, 2-octyldodecanol and water.

For ophthalmic administration the compounds for use according to the present invention may be conveniently formulated as micronized suspensions in isotonic, pH adjusted sterile saline, either with or without a preservative such as bactericidal or fungicidal agent, for example phenylmercuric nitrate, benzylalkonium chloride or chlorhexidine acetate. Alternatively for ophthalmic administration compounds may be formulated in an ointment such as petrolatum.

For rectal administration the compounds for use according to the present invention may be conveniently formulated as suppositories. These can be prepared by mixing the active component with a suitable non-irritating

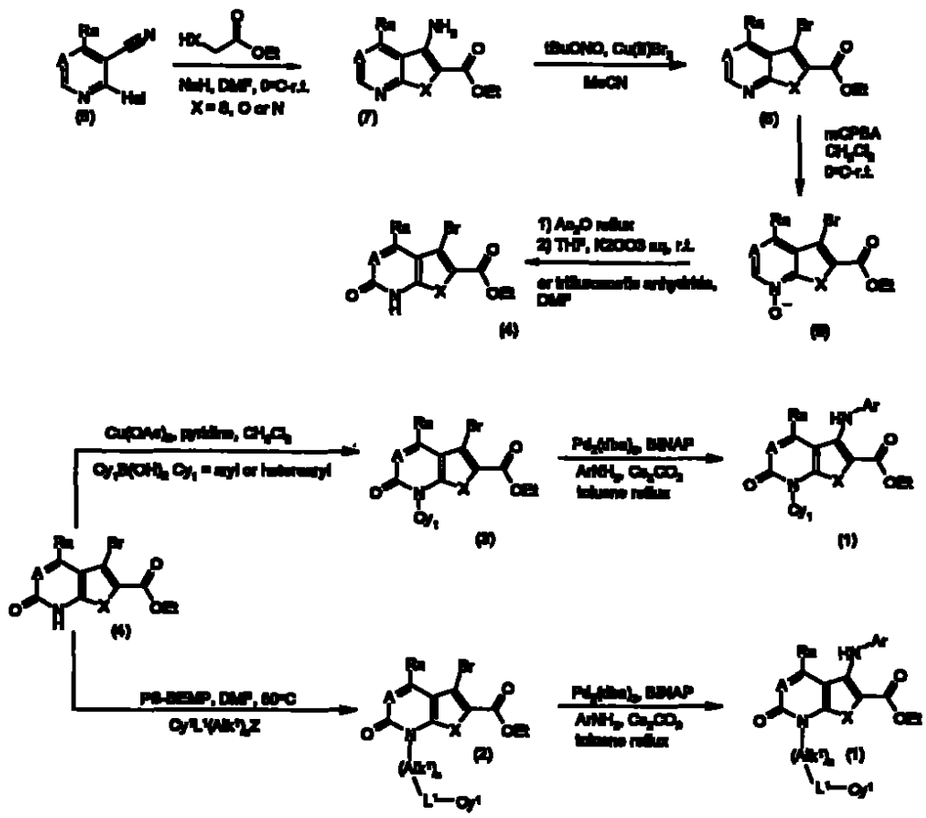
excipient which is solid at room temperature but liquid at rectal temperature and so will melt in the rectum to release the active component. Such materials include for example cocoa butter, beeswax and polyethylene glycols.

The quantity of a compound of the invention required for the prophylaxis or treatment of a particular condition will vary depending on the compound chosen, and the condition of the patient to be treated. In general, however, daily dosages may range from around 100ng/kg to 100mg/kg e.g. around 0.01mg/kg to 40mg/kg body weight for oral or buccal administration, from around 10ng/kg to 50mg/kg body weight for parenteral administration and around 0.05mg to around 1000mg e.g. around 0.5mg to around 1000mg for nasal administration or administration by inhalation or insufflation.

The compounds of the invention may be prepared by a number of processes as generally described below and more specifically in the Examples hereinafter. In the following process description, the symbols Ar, Cy^1, Alk^1, n, L^1, R, R^a, R^b, R^c, A, X and Y when used in the formulae depicted are to be understood to represent those groups described above in relation to formulae (1a) and (1b) unless otherwise indicated. In the reactions described below, it may be necessary to protect reactive functional groups, for example hydroxy, amino, thio or carboxy groups, where these are desired in the final product, to avoid their unwanted participation in the reactions. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice [see, for example, Green, T. W. in "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1999]. In some instances, deprotection may be the final step in the synthesis of a compound of formula (1) and the processes according to the invention described hereinafter are to be understood to extend to such removal of protecting groups.

Thus according to a further aspect of the invention a compound of formula (1) in which A is a $-C(R^b)=$ group, X is a –O- or –S- atom or –NH- group and Y is a substituted carbon atom in which the substituent is an esterified carboxyl group, for example a $-CO_2Alk^a$ group, may be prepared according to the reactions set out in Scheme 1 below. In the Scheme the preparation of an ethyl ester is specifically shown, but it will be appreciated that other esters may be obtained by simply varying the ester starting material and if appropriate any reaction conditions:

Scheme 1



Thus in Scheme 1 a compound of formula (1) may be prepared by reaction of a compound of formulae (2) or (3) with an amine $ArNH_2$ in the presence of a palladium catalyst. The reaction may be conveniently carried out in a solvent such as toluene at an elevated temperature, eg the reflux temperature, using a catalyst such as tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), a phosphine ligand such as 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl and a base such as caesium carbonate. Where desired, alternative reaction conditions may be used, for example as described in the literature [Luker et al. Tet. Lett. (2001) 41, 7731; Buchwald S.L. J.Org.Chem. (2000) 65 1144; Hartwig J.F. Angew. Chem. In. Ed. Engl. (1998) 37, 2046].

Intermediates of formula (2) may be prepared by reaction of a compound of formula (4) with an alkylating agent of formula $Cy^1L^1(Alk^1)_nZ$, where Z is a

leaving group such as a halogen atom, e.g. a chlorine, bromine or iodine atom or a sulphonyloxy group such as an alkylsulphonyloxy e.g. trifluoromethylsulphonyloxy or arylsulphonyloxy e.g. phenylsulphonyloxy group.

The reaction may be performed in the presence of a solvent, for example a substituted amide such as dimethylformamide, optionally in the presence of a base, for example an inorganic base such as sodium hydride, or an organic base such as an organic amine, e.g. a cyclic amine such as 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene or a resin bound organic amine such as resin bound 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphorine (PS-BEMP), at an elevated temperature, for example 80 to 100°C.

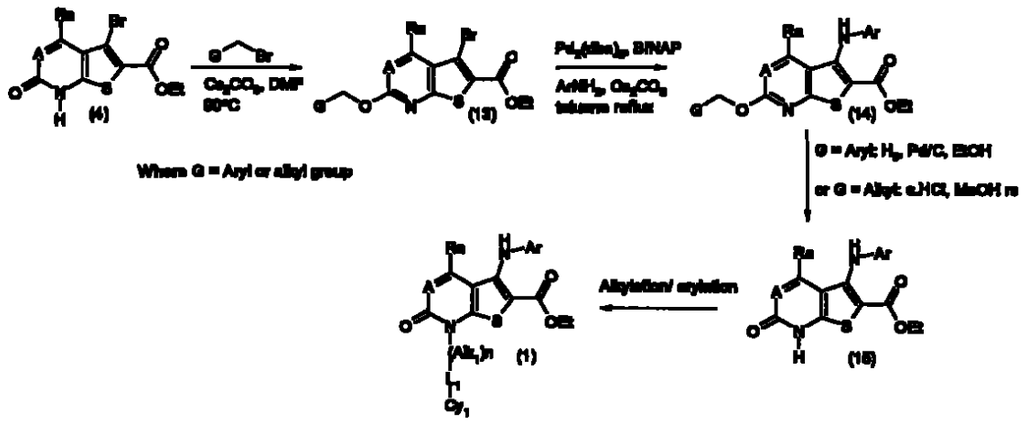
Intermediates of formula (3) may be prepared by the reaction of a compound of formula (4) with a boronic acid of formula $Cy^1B(OH)_2$ in which Cy^1 is an aryl or heteroaryl group. The reaction may be performed in an organic solvent, for example a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane or dichloroethane in the presence of a copper reagent, for example a copper (I) salt such as CuI or for example a copper (II) reagent such as copper (II) acetate, optionally in the presence of an oxidant, for example 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxide or pyridine-N-oxide, optionally in the presence of a base, for example an organic amine such as an alkylamine, e.g. triethylamine or an aromatic amine, e.g. pyridine at a temperature from around ambient to the reflux temperature [see for example Chan, D.T. *et al* Tetrahedron Letters, 1998, 2933; Lam, P.Y.S. *et al*, Tetrahedron Letters, 2001, 3415]

Intermediates of formula (3) where Cy^1 is an aryl or heteroaryl group may also be prepared by nucleophilic aromatic substitution of a suitably activated aryl or heteroaryl halide with a compound of formula (4). The reaction may be

performed in a dialkylamide solvent such as dimethylformamide in the presence of a base such as a metal hydride e.g. sodium hydride at a temperature from around ambient to 100°C. Suitably activated aryl or heteroaryl halides are those with an electron withdrawing substituent such as a nitro, cyano or ester group e.g. a chloro- or fluoro-nitrobenzene or 2-chloro-5-nitropyridine. Alternatively a nitrogen containing heteroaryl halide can be activated to nucleophilic substitution by N-oxidation for example a halopyridine N-oxide such as a chloropyridine N-oxide e.g. 2-chloropyridine N-oxide.

It will be appreciated that if desired the reactions just described may be carried out in the reverse order so that the amination using $ArNH_2$ is performed first with the intermediate of formula (4) followed by alkylation/arylation to yield the compound of formula (1). It may be necessary to protect the nitrogen function of compounds of formula (4) during the course of these reactions. Such protection may be achieved by O-alkylation with an alkyl halide e.g. cyclopropylmethyl bromide or an arylalkyl bromide e.g. benzyl bromide as shown in Scheme 1a.

Scheme 1a



The O-alkylation reaction may be performed in an organic solvent such as dimethylformamide in the presence of a base, for example an inorganic base

halogenated hydrocarbon e.g. dichloromethane or an alcohol e.g. tert-butanol at a temperature from the ambient temperature to the reflux temperature.

Intermediate pyridines of formula (6) in Scheme 1 may be obtained by standard methods such as for example by the Sandmeyer reaction. Thus for example a bromide of formula (6) may be prepared by treatment of an aryl amine of formula (7) with an alkyl nitrite, for example t-butyl nitrite and a copper salt, for example copper (II) bromide in the presence of a solvent, for example a nitrile such as acetonitrile at a temperature from about 0° to around 65°C.

Amines of formula (7) may be formed from 2-halopyridine-3-carbonitriles of formula (8) by reaction with a reagent of formula $HXCH_2CO_2Et$ [where Et is an ethyl group and X is a –O- or –S- atom or –NH- group]. The reaction may be performed in the presence of a solvent such as a substituted amide for example dimethylformamide or an ether e.g. a cyclic ether such as tetrahydrofuran or alcohol such as ethanol in the presence of a base, for example an inorganic base such as sodium carbonate or a hydride e.g. sodium hydride or an organic base such as 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene or a trialkylamine such as triethylamine at a temperature between about 0°C and 100°C. The carbonitrile starting materials are readily available or may be obtained from known compounds using standard procedures.

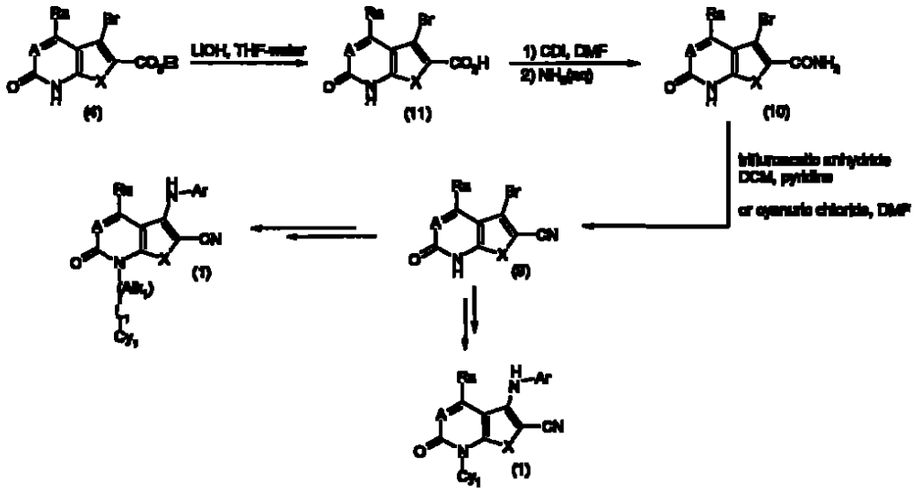
In another process according to the invention, a compound of formula (1) in which A is a $–C(R^b)=$ group, X is a –O- or –S- atom or –NH- group and Y is a –C(CN)= group may be prepared using the reactions set out in Scheme 2 below:

Scheme 2

such as Cs_2CO_3 or an organic base such as an amine e.g. a cyclic amine such as 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene at an elevated temperature e.g. 80°C to 100°C to give a compound of formula (13). Reaction of the protected compound (13) with $ArNH_2$ under palladium catalysis can then be performed as previously described to give a compound of formula (14). Deprotection can then be achieved by treating a solution of this compound in an alcohol e.g. methanol with a mineral acid such as concentrated HCl at an elevated temperature e.g. the reflux temperature to give a compound of formula (15). Alternatively when benzyl protection is employed then this group may be removed reductively by treating a solution of compound (14) in a solvent e.g. water or an organic solvent such as ethanol using a palladium or platinum catalyst e.g. palladium on carbon or PtO_2 under an elevated pressure of hydrogen at a temperature from around ambient to 60°C. Compounds of formula (15) can then undergo alkylation/arylation reactions as previously described to give compounds of formula (1).

Intermediate pyridinones of formula (4) may be prepared from pyridine N-oxides of formula (5) by sequential reaction with an anhydride, for example acetic anhydride at an elevated temperature, for example the reflux temperature followed by reaction with an inorganic base, for example a carbonate such as aqueous potassium carbonate in a solvent such as an ether for example a cyclic ether e.g. tetrahydrofuran at around ambient temperature. Alternatively the reaction may be performed using trifluoroacetic anhydride in dimethylformamide from 0°C to ambient temperature conditions [see for example Konno et al., Heterocycles (1986) 24, 2169].

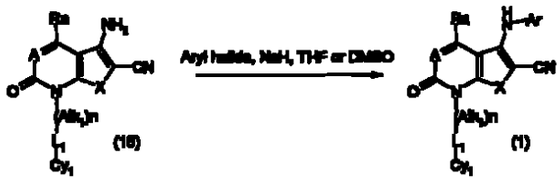
Pyridine N-oxides of formula (5) may be formed by oxidation of pyridines of formula (6) using an oxidising agent such as hydrogen peroxide in the presence of an acid such as acetic acid, at an elevated temperature, for example around 70°C to 80°C, or alternatively by reaction with a peracid such as peracetic acid or m-chloroperoxybenzoic acid in a solvent, such as a



Thus in Scheme 2, a 2-cyano intermediate of formula (9) may be aminated and alkylated or arylated in a final step to yield a compound of the invention using the reactions and reagents described above in relation to the amination, alkylation and arylation of intermediates of formula (4). Nitriles of formula (9) may be obtained by dehydration of the corresponding amide of formula (10) using a dehydrating agent such as trifluoroacetic anhydride in the presence of a base such as pyridine in a solvent, for example a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane at around ambient temperature. Alternatively, cyanuric chloride may be used in a solvent such as dimethylformamide at a temperature from around 0°C to 110°C. Amides of formula (10) may be obtained from the corresponding acids of formula (11) using conventional procedures, for example by reaction with 1,1'-carbonyldiimidazole and aqueous ammonia in a solvent such as dimethyl formamide at ambient temperature. The intermediate acids of formula (11) may be prepared by hydrolysis of esters of formula (4) using a base such as lithium hydroxide in water and a solvent such as tetrahydrofuran.

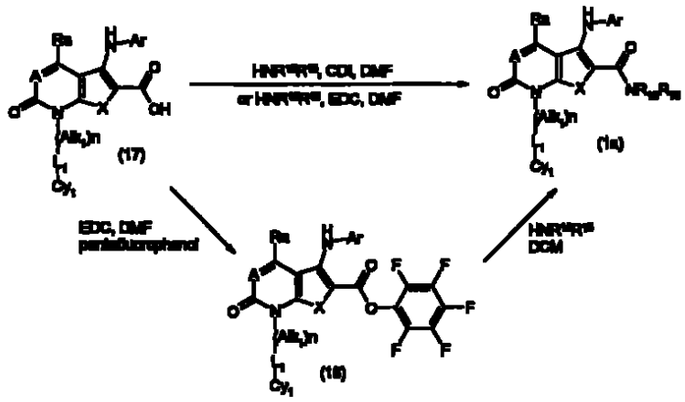
In another process according to the invention, a compound of formula (1) in which A is a $-C(R^b)=$ group, X is a –O- or –S- atom , Y is a $-C(CN)=$ group,

Ar is a heteroaromatic group and Alk^1, L, n and Cy^1 are as previously defined, may be prepared by nucleophilic aromatic substitution of a suitably activated heteroaryl halide with a compound of formula (16). This reaction can be performed in an organic solvent such as an ether, e.g. tetrahydrofuran or dialkylamide e.g. dimethylformamide or a solvent such as dimethylsulphoxide in the presence of an inorganic base such as sodium hydride at an elevated temperature from 50-80°C. Suitably activated heteroaryl halides include halopyridines e.g. a chloropyridine such as 2,6-dichloropyridine or halopyridine N-oxides e.g. a chloropyridine N-oxide such as 2-chloro-6-methylpyridine N-oxide.



Amides of formula (1a) may be obtained from acids of formula (17) using conventional procedures such as those described in Scheme (4).

Scheme 4



Thus amides may be formed by reaction of the acid (17) with 1,1'-carbonyldiimidazole and an amine of formula $HNR^{15}R^{15}$ (where each R^{15} is independently H or R^{11} as previously described) or aqueous ammonia in a solvent e.g. an amide solvent such as dimethylformamide at around ambient

temperature to 60°C. Alternatively the acid may be reacted with an activating agent such as a carbodiimide e.g. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide or N,N'-dicyclohexylcarbodiimide and the amine $HNR^{15}R^{15}$ optionally in the presence of a base such as an amine e.g. triethylamine or N-methylmorpholine in a solvent such as dimethylformamide or an ether e.g. tetrahydrofuran or a halogenated hydrocarbon, e.g. dichloromethane at around ambient temperature to the reflux temperature. In another procedure reaction of an acid of formula (17) with 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide and pentafluorophenol in a solvent such as an amide solvent e.g. DMF at around ambient temperature affords a pentafluorophenyl ester of formula (18). Amides of formula (1a) can then be prepared by reaction of this ester with amines of formula $HNR^{15}R^{15}$ or aqueous ammonia in a solvent such as a halogenated hydrocarbon e.g. dichloromethane at around ambient temperature. The intermediate acids of formula (17) may be prepared by hydrolysis of esters of formula (1) described in Scheme 1 using a base such as an alkali metal hydroxide e.g. sodium hydroxide or lithium hydroxide in water and a solvent such as tetrahydrofuran or alcohol such as ethanol from around ambient temperature to the reflux temperature.

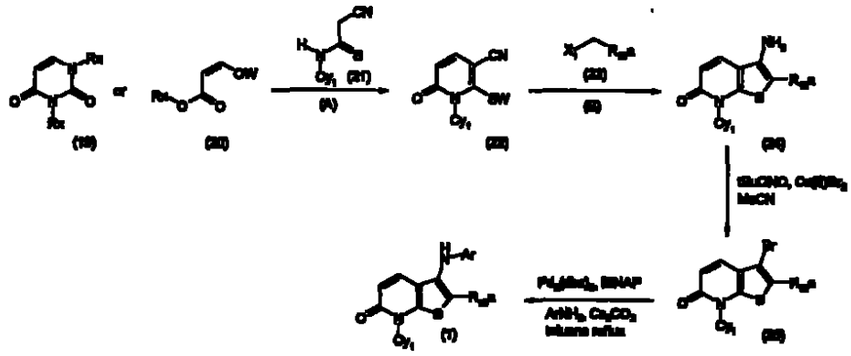
Amides of formula (1a) can also be prepared directly from esters of formula (1) described in Scheme 1 by heating with an amine of formula $HNR^{15}R^{15}$ up to the reflux temperature of that amine either at atmospheric pressure or under pressure in a sealed tube. Carboxamides of formula (1b) in which X is a –O- or –S- atom and Y is a $-C(CONH_2)=$ group, and where A, Ar, Alk^1, L, n and Cy^1 are as previously defined may also be prepared by reaction of an ester of formula (1) with liquid ammonia in a solvent such as 2-ethoxyethanol at elevated pressure (200-400 psi) in a Parr pressure vessel and temperature between 60-120°C. In another process carboxamides of formula (1b) as described above could also be prepared by hydrolysis of a nitrile of formula (1c) with a base such as an alkali metal hydroxide e.g. sodium hydroxide or

potassium hydroxide in water with a solvent such as an alcohol e.g. ethanol at a temperature from around ambient up to the reflux temperature.



In another process compounds of formula (1) in which A is a –C(H)= group, R^8 is H, X is a –S- atom, Y is a $-C(CR^{10a})=$ group where R^{10a} is a –CN, $-NO_2$, $-CONH_2$, $-CONHR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-COR^{11}$ or $-CO_2Alk^8$ group, L is a covalent bond, n=0 and Cy^1, R^{11}, Alk^8 and Ar are as previously defined may be prepared by the reactions set out in Scheme 5.

Scheme 5



Thus in step (A) of the reaction scheme a compound of formulae (19) or (20), where Rx is an optionally substituted alkyl group e.g. methyl and W is a hydrogen atom metal ion or amine salt, may be reacted with a thioamide of formula (21). The reaction may be performed in the presence of a base. Appropriate bases may include, but are not limited to, lithium bases such as n-butyl or t-butyl lithium or lithium diisopropylamide (LDA), or silazanes e.g. lithium hexamethyldisilazane (LiHMDS) or sodium hexamethyldisilazane (NaHMDS), or a carbonate, e.g. potassium carbonate, an alkoxide, e.g. sodium ethoxide, sodium methoxide, potassium t-butoxide, a hydroxide e.g.

NaOH or a hydride, e.g. sodium hydride, or an organic amine e.g. triethylamine or N,N-diisopropylethylamine or a cyclic amine, such as N-methylmorpholine or pyridine. The reaction may be performed in an organic solvent such as an amide e.g. a substituted amide such as dimethylformamide, an ether e.g. a cyclic ether such as tetrahydrofuran or dioxane or an alcohol e.g. methanol, ethanol or propanol or acetonitrile, at a temperature from ambient to the reflux temperature. In one particular aspect of the process the reaction is achieved using an alkoxide base, especially sodium ethoxide or sodium methoxide in an alcoholic solvent, especially ethanol at reflux temperature.

Intermediates of formula (19), where not commercially available, may be prepared using standard methodology. (See, for example, Mir Hedayatullah, J. Heterocyclic Chem., *18*, 339, (1981)). Similarly, intermediates of formula (20) where not commercially available, may be prepared using standard methodology. For example they may be prepared *in-situ* by reaction of an acetate e.g. ethyl acetate with a base such as sodium methoxide followed by addition of a formate e.g. methyl formate.

In a similar manner, intermediates of formula (21), if not commercially available, may be prepared using methods known to those skilled in the art (see, for example Adhikari et al, Aust. J. Chem., *52*, 63-67, (1999)). For example, an isothiocyanante of formula Cy^1NCS may be reacted with acetonitrile in the presence of a base e.g. NaHMDS in a suitable solvent e.g. tetrahydrofuran, optionally at a low temperature, e.g. around -78°C. According to the nature of the group Cy^1, the intermediate of formula (21) may be prepared *in situ*, for example, using the methods as described herein, followed by subsequent addition of a compound of formulae (19) or (20).

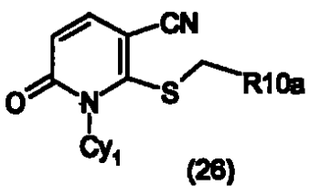
During the course of this process an intermediate of formula (22) may be formed. If desired the intermediate may be isolated at the end of step (A) and

subsequently reacted with intermediate (23) to form the desired amine (24). In some instances however it may advantageous not to isolate the intermediate of formula (22) and reaction (B) may be carried out directly with the reaction mixture of step (A).

If a different solvent is used during the second stage of the process, it may be necessary to evaporate the solvent, *in vacuo*, from the first stage of the process before proceeding with the second stage. Once evaporated, the crude solids from step (A) may be used in the next stage or they may be purified, for example, by crystallisation, to yield an isolated intermediate, such as a compound of formula (22).

During step (B) of the process an intermediate of formula (23) may then be added to the reaction mixture or to the crude solids or purified product from step (A) in a suitable solvent. Suitable solvents include, but are not limited to, amides e.g. a substituted amide such as dimethylformamide, alcohols e.g. ethanol, methanol or isopropyl alcohol, ethers e.g. a cyclic ether such as tetrahydrofuran or dioxane or acetonitrile. The reaction may be performed at a temperature from ambient up to the reflux temperature.

During the course of step (B) an intermediate of formula (26):



(26)

may be observed or even isolated, depending upon the nature of the group R. The intermediate of formula (26) may be converted to a compound of formula (24) using the methods described above. In this situation it may be necessary to add a base, in order for the reaction to proceed to completion. Appropriate bases include carbonates e.g. caesium or potassium carbonate,

or alkoxides e.g. potassium t-butoxide, or hydrides e.g. sodium hydride or organic amines e.g. triethylamine or N,N-diisopropylethylamine or cyclic amines, such as N-methylmorpholine or pyridine.

Amines of formula (24) can be converted to bromides of formula (25) by standard methods such as for example by the Sandmeyer reaction as previously described for compounds of formula (7). Compounds of formula (1) can then be prepared from these bromides by the palladium catalysed amination reactions already described.

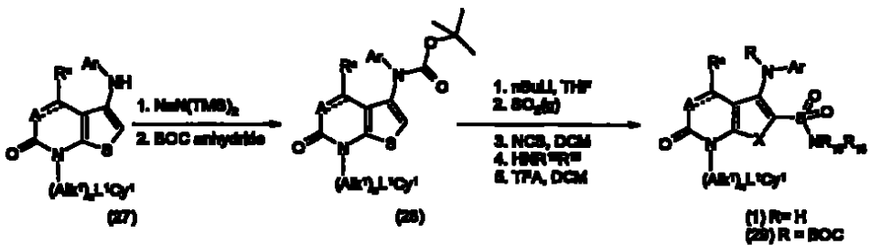
It will be appreciated that intermediates of formula (23) where not commercially available may be prepared using standard methods known to those skilled in the art. For example, alcohol groups may be converted into leaving groups, such as halogen atoms or sulfonyloxy groups using conditions known to the skilled artisan. For example, an alcohol may be reacted with thionyl chloride in a halogenated hydrocarbon e.g., dichloromethane to yield the corresponding chloride. A base e.g., triethylamine may also be used in the reaction.

It will be appreciated that intermediates, such as intermediates (19), (20), (21) or (23), if not available commercially, may also be prepared by methods known to those skilled in the art following procedures set forth in references such as Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-15 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-19 (John Wiley and Sons, 1999), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Ed. Katritzky et al, Volumes 1-8, 1984 and Volumes 1-11, 1994 (Pergamon), Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Ed. Katritzky et al, Volumes 1-7, 1995 Pergamon), Comprehensive Organic Synthesis, Ed. Trost and Flemming, Volumes 1-9, (Pergamon, 1991), Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis Ed. Paquette, Volumes 1-8 (John Wiley and Sons, 1995), Larock's

Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) and March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1992).

According to a further aspect of the invention a compound of formula (1) in which X is an –S- atom and Y is a $-C(S(O)_2NR^{16}R^{16})=$ group (where each R^{16} substituent is independently H or R^{11} as previously defined) may be prepared by the route set out in Scheme 6.

Scheme 6

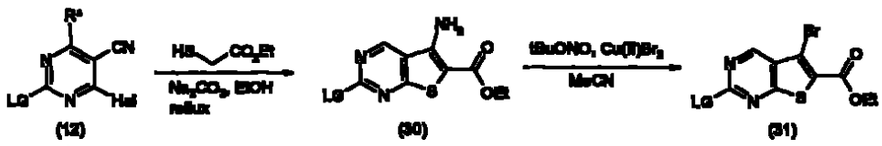


Thus a compound of formula (28) can be obtained by reaction of a compound of formula (27) with a metal amide base such as sodium bis(trimethylsilyl)amide in a solvent such as an ether, e.g. a cyclic ether such as tetrahydrofuran at a temperature of around 0°C and then adding di-*tert*-butyl dicarbonate in a solvent such as tetrahydrofuran and stirring at ambient temperature. A compound of formula (1) can then be prepared by the following reaction sequence. A compound of formula (28) is treated with a base such as an alkyl lithium, e.g. n-butyl lithium in a solvent such as an ether e.g. a cyclic ether such as tetrahydrofuran at a temperature of around –78°C. Sulfur dioxide gas is bubbled through the reaction mixture before allowing the reaction to warm to room temperature. Solvents are removed *in vacuo* and the crude material dissolved in a solvent such as a halogenated hydrocarbon, e.g. dichloromethane and the mixture treated with a chlorinating reagent such as N-chlorosuccinimide at around ambient temperature. An amine of formula $HNR^{16}R^{16}$ or ammonia can then be added to the reaction mixture to produce a compound of formula (29), where R = *t*-butoxycarbonyl. A sulphonamide of formula (1) can then be prepared by

29 31

treating a compound of formula (29) with an acid e.g. a mineral acid such as HCl or an organic acid such as trifluoroacetic acid in a solvent such as a halogenated hydrocarbon e.g. dichloromethane. Intermediates of formula (27) may be obtained by decarboxylation of compounds of formula (17) with an acid such as a mineral acid e.g. HCl in a solvent such as an ether e.g. a cyclic ether e.g. tetrahydrofuran or 1,4-dioxane at a temperature from 50°C up to the reflux temperature.

Compounds of formula (1) in which A is a –N= atom may be obtained using the synthetic routes in Schemes (1) and (2) with a pyrimidine starting material of formula (12):



(12) (30) (31)

wherein Hal is a halogen atom such as a chlorine atom and LG is a halogen such as chlorine or group such as a methylsulfanyl or methylsulfonyl. Compound (30) and analogues, where LG is a methylsulfanyl group, are known [Santilli et al, J. Heterocycl. Chem. *8*, 445-453 (1971)]. A compound of formula (30) can undergo a reaction such as the Sandmeyer reaction as described for compounds of formula (7) to afford a bromide of formula (31). In subsequent steps the methylsulfanyl group or other leaving group LG present in compounds such as (31) may be hydrolysed using a base such as sodium or potassium hydroxide in a solvent such as an alcohol e.g. methanol or ethanol at an elevated temperature, e.g. the reflux temperature. Alternatively, the LG group may first be converted to an ether by reaction with an alkoxide such as sodium methoxide or sodium phenyl methanolate in a solvent, e.g. an alcohol such as methanol or ethanol at a temperature between 0°C and the reflux, and the ether then cleaved using standard procedures such as by reduction with hydrogen gas in the presence of a catalyst such as a palladium catalyst, e.g. palladium on charcoal, or where

the ether is an alkyl ether, by reaction with a trialkylsilyl halide such as trimethylsilyl chloride, in the presence of an inorganic halide such as sodium iodide in a solvent such as a halogenated hydrocarbon, e.g. dichloromethane or in a nitrile e.g. acetonitrile. This will reveal the pyrimidinone functionality which can be either alkylated or arylated as described for compounds of formula (4) and can be converted to compounds of formula (1) as previously described.

Compounds of the invention and intermediates thereto where A represents a $-N(R^b)-$ or $-C(R^b)(R^c)-$ group may be generated from corresponding compounds of the invention or intermediates thereto where A represents a $-N=$ or $-C(R^b)=$ group by reduction, for instance by catalytic hydrogenation using a metal catalyst such as palladium on charcoal in the presence of hydrogen gas at an elevated pressure in a solvent such as an alcohol, e.g. ethanol optionally at an elevated temperaure e.g. between 40°C and 60°C.

Where in the general processes described above intermediates such as alkylating agents of formula $Cy^1L^1(Alk^1)_nZ$, reagents of formula $HXCH_2CO2Et$ and any other intermediates required in the syntheis of compounds of the invention are not available commercially or known in the literature, they may be readily obtained from simpler known compounds by one or more standard synthetic methods employing substitution, oxidation, reduction or cleavage reactions. Particular substitution approaches include conventional alkylation, arylation, heteroarylation, acylation, thioacylation, halogenation, sulphonylation, nitration, formylation and coupling procedures. It will be appreciated that these methods may also be used to obtain or modify other intermediates and in particular compounds of formula (1) where appropriate functional groups exist in these compounds. Particular examples of such methods are given in the Examples hereinafter.

Thus for example aromatic halogen substituents in the compounds may be subjected to halogen-metal exchange with a base, for example a lithium base such as n-butyl or t-butyl lithium, optionally at a low temperature, e.g. around -78°C, in a solvent such as tetrahydrofuran and then quenched with an electrophile to introduce a desired substituent. Thus, for example, a formyl group may be introduced by using dimethylformamide as the electrophile, a thiomethyl group may be introduced by using dimethyldisulphide as the electrophile, an alcohol group may be introduced by using an aldehyde as electrophile and an acid may be introduced by using carbon dioxide as electrophile. Aromatic acids of formula $ArCO_2H$ may also be generated by quenching Grignard reagents of formula ArMgHal with carbon dioxide.

Aromatic acids of formula $ArCO_2H$ generated by this method and acid containing compounds in general may be converted to activated derivatives, e.g. acid halides by reaction with a halogenating agent such as a thionyl halide e.g. thionyl chloride, a phosphorous trihalide such as phosphorous trichloride or a phosphorous pentahalide such as phosphorous pentachloride optionally in an inert solvent such as an aromatic hydrocarbon e.g. toluene or a chlorinated hydrocarbon e.g. dichloromethane at a temperature from about 0°C to the reflux temperature, or may be converted into Weinreb amides of formula ArC(O)N(OMe)Me by conversion to the acid halide as just described and subsequent reaction with an amine of formula HN(OMe)Me or a salt thereof, optionally in the presence of a base such as an organic amine, e.g. triethylamine in an inert solvent such as an aromatic hydrocarbon e.g. toluene or a chlorinated hydrocarbon e.g. dichloromethane at a temperature from about 0°C to ambient temperature.

Compounds of the invention and intermediates thereto may be prepared by alkylation, arylation or heteroarylation. For example, compounds containing a $-L^1H$ group (where L^1 is a linker atom or group) may be treated with an alkylating agent Cy^1Z^2 in which Z^2 is a leaving atom or group such as a

halogen atom, e.g. a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom or a sulphonyloxy group such as an alkylsulphonyloxy, e.g. trifluoromethylsulphonyloxy or arylsulphonyloxy, e.g. p-toluenesulphonyloxy group.

The reaction may be carried out in the presence of a base such as a carbonate, e.g. caesium or potassium carbonate, an alkoxide, e.g. potassium t-butoxide, or a hydride, e.g. sodium hydride, in a dipolar aprotic solvent such as an amide, e.g. a substituted amide such as dimethylformamide or an ether, e.g. a cyclic ether such as tetrahydrofuran.

In another example, compounds containing a $-L^2H$ group as defined above may be functionalised by acylation or thioacylation, for example by reaction with the alkylating agents just described but in which Z^2 is replaced by a $-C(O)Z^3$, $C(S)Z^3$, $-N(R^2)COZ^3$or $-N(R^2)C(S)Z^3$ group in which Z^3 is a leaving atom or group as described for Z^2. The reaction may be performed in the presence of a base, such as a hydride, e.g. sodium hydride or an amine, e.g. triethylamine or N-methylmorpholine, in a solvent such as a halogenated hydrocarbon, e.g. dichloromethane or carbon tetrachloride or an amide, e.g. dimethylformamide, at for example ambient temperature. Alternatively, the acylation may be carried out under the same conditions with an acid (for example one of the alkylating agents described above in which Z^2 is replaced by a $-CO_2H$ group) in the presence of a condensing agent, for example a diimide such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide or N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, or a benzotriazole such as [O-(7-azabenzo-triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium]hexafluorophosphate advantageously in the presence of a catalyst such as a N-hydroxy compound e.g. a N-hydroxytriazole such as 1-hydroxybenzotriazole. Alternatively the acid may be reacted with a chloroformate, for example ethylchloroformate, prior to the desired acylation reaction

In a further example compounds may be obtained by sulphonylation of a compound containing an -OH group by reaction with one of the above alkylating agents but in which Z^2 is replaced by a -S(O)Hal or $-SO_2$Hal group [in which Hal is a halogen atom such as chlorine atom] in the presence of a base, for example an inorganic base such as sodium hydride in a solvent such as an amide, e.g. a substituted amide such as dimethylformamide at for example ambient temperature.

In another example, compounds containing a $-L^2H$ group as defined above may be coupled with one of the alkylation agents just described but in which Z^2 is replaced by an -OH group in a solvent such as tetrahydrofuran in the presence of a phosphine, e.g. triphenylphosphine and an activator such as diethyl, diisopropyl- or dimethylazodicarboxylate.

Ester groups such as $-CO_2Alk^6$ and $-CO_2R^4$ in the compound of formula (1) and intermediates thereto may be converted to the corresponding acid [$-CO_2H$] by acid- or base-catalysed hydrolysis depending on the nature of the group Alk^6 or R^4. Acid- or base-catalysed hydrolysis may be achieved for example by treatment with an organic or inorganic acid, e.g. trifluoroacetic acid in an organic solvent e.g. dichloromethane or a mineral acid such as hydrochloric acid in a solvent such as dioxan or an alkali metal hydroxide, e.g. lithium hydroxide in an aqueous alcohol, e.g. aqueous methanol.

In a further example, $-OR^6$ [where R^6 represents an alkyl group such as methyl group] in compounds of formula (1) and intermediates thereto may be cleaved to the corresponding alcohol -OH by reaction with boron tribromide in a solvent such as a halogenated hydrocarbon, e.g. dichloromethane at a low temperature, e.g. around -78°C.

Alcohol [-OH] groups may also be obtained by hydrogenation of a corresponding $-OCH_2R^{31}$ group (where R^{31} is an aryl group) using a metal

catalyst, for example palladium on a support such as carbon in a solvent such as ethanol in the presence of ammonium formate, cyclohexadiene or hydrogen, from around ambient to the reflux temperature. In another example, -OH groups may be generated from the corresponding ester [e.g. –CO_2Alk^6] or aldehyde [-CHO] by reduction, using for example a complex metal hydride such as lithium aluminium hydride or sodium borohydride in a solvent such as methanol.

In another example, alcohol -OH groups in the compounds may be converted to a corresponding –OR^8 group by coupling with a reagent R^8OH in a solvent such as tetrahydrofuran in the presence of a phosphine, e.g. triphenylphosphine and an activator such as diethyl-, diisopropyl-, or dimethylazodicarboxylate.

Aminosulphonylamino [-$NHSO_2NH_2$] groups in the compounds may be obtained, in another example, by reaction of a corresponding amine [-NH_2] with sulphamide in the presence of an organic base such as pyridine at an elevated temperature, e.g. the reflux temperature.

In another example compounds containing a –$NHCSR^7$ or –$CSNHR^7$ group may be prepared by treating a corresponding compound containing a –$NHCOR^7$ or –$CONHR^7$ group with a thiation reagent, such as Lawesson's Reagent or P_2S_5, in an anhydrous solvent, for example a cyclic ether such as tetrahydrofuran, at an elevated temperature such as the reflux temperature.

In a further example amine (-NH_2) groups may be alkylated using a reductive alkylation process employing an aldehyde and a reducing agent. Suitable reducing agents include borohydrides for example sodium triacetoxyborohyride or sodium cyanoborohydride. The reduction may be carried out in a solvent such as a halogenated hydrocarbon, e.g. dichloromethane, a ketone such as acetone, or an alcohol, e.g. ethanol,

where necessary in the presence of an acid such as acetic acid at around ambient temperature. Alternatively, the amine and aldehyde may be initially reacted in a solvent such as an aromatic hydrocarbon e.g. toluene and then subjected to hydrogenation in the presence of a metal catalyst, for example palladium on a support such as carbon, in a solvent such as an alcohol, e.g. ethanol.

In a further example, amine [$-NH_2$] groups in compounds of formula (1) and intermediates thereto may be obtained by hydrolysis from a corresponding imide by reaction with hydrazine in a solvent such as an alcohol, e.g. ethanol at ambient temperature.

In another example, a nitro [$-NO_2$] group may be reduced to an amine [$-NH_2$], for example by catalytic hydrogenation using for example hydrogen in the presence of a metal catalyst, for example palladium on a support such as carbon in a solvent such as an ether, e.g. tetrahydrofuran or an alcohol e.g. methanol, or by chemical reduction using for example a metal, e.g. tin or iron, in the presence of an acid such as hydrochloric acid.

In a further example amine ($-CH_2NH_2$) groups in compounds of formula (1) and intermediates thereto may be obtained by reduction of nitriles (-CN), for example by catalytic hydrogenation using for example hydrogen in the presence of a metal catalyst, for example palladium on a support such as carbon, or Raney® nickel, in a solvent such as an ether e.g. a cyclic ether such as tetrahydrofuran or an alcohol e.g. methanol or ethanol, optionally in the presence of ammonia solution at a temperature from ambient to the reflux temperature, or by chemical reduction using for example a metal hydride e.g. lithium aluminium hydride, in a solvent such as an ether e.g. a cyclic ether such as tetrahydrofuran, at a temperature from 0°C to the reflux temperature.

In another example, sulphur atoms in the compounds, for example when present in a group L^1 or L^2 may be oxidised to the corresponding sulphoxide or sulphone using an oxidising agent such as a peroxy acid, e.g. 3-chloroperoxybenzoic acid, in an inert solvent such as a halogenated hydrocarbon, e.g. dichloromethane, at around ambient temperature.

In a further example N-oxides of compounds of formula (1) may in general be prepared for example by oxidation of the corresponding nitrogen base as described above in relation to the preparation of intermediates of formula (5).

Salts of compounds of formula (1) may be prepared by reaction of compounds of formula (1) with an appropriate base in a suitable solvent or mixture of solvents e.g. an organic solvent such as an ether e.g. diethylether, or an alcohol, e.g. ethanol using conventional procedures.

Where it is desired to obtain a particular enantiomer of a compound of formula (1) this may be produced from a corresponding mixture of enantiomers using any suitable conventional procedure for resolving enantiomers.

Thus for example diastereomeric derivatives, e.g. salts, may be produced by reaction of a mixture of enantiomers of formula (1) e.g. a racemate, and an appropriate chiral compound, e.g. a chiral base. The diastereomers may then be separated by any convenient means, for example by crystallisation and the desired enantiomer recovered, e.g. by treatment with an acid in the instance where the diastereomer is a salt.

In another resolution process a racemate of formula (1) may be separated using chiral High Performance Liquid Chromatography. Alternatively, if desired a particular enantiomer may be obtained by using an appropriate

chiral intermediate in one of the processes described above. Alternatively, a particular enantiomer may be obtained by performing an enantiomer specific enzymatic biotransformation e.g. an ester hydrolysis using an esterase and then purifying only the enantiomerically pure hydrolysed acid from the unreacted ester antipode.

Chromatography, recrystallisation and other conventional separation procedures may also be used with intermediates or final products where it is desired to obtain a particular geometric isomer of the invention.

The following Examples illustrate the invention. All temperatures are in °C. The following abbreviations are used:

NMM - N-methylmorpholine;	EtOAc - ethyl acetate;
MeOH - methanol;	BOC - butoxycarbonyl;
DCM - dichloromethane;	AcOH - acetic acid;
DIPEA - diisopropylethylamine;	EtOH - ethanol;
Pyr - pyridine;	Ar - aryl;
DMSO - dimethylsulphoxide;	iPr - isopropyl;
Et_2O - diethylether;	Me - methyl;
THF - tetrahydrofuran;	h – hour;
MCPBA - 3-chloroperoxybenzoic acid;	NBS - N-bromosuccinimide;
FMOC - 9-fluorenylmethoxycarbonyl;	r.t. – room temperature;

DBU - 1,8-Diazabicyclo[5,4-0]undec-7-ene;
EDC - 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride;
HOBT - 1-hydroxybenzotriazole hydrate;
BINAP - 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1-1'-binaphthyl;
DMF - N,N-dimethylformamide;
DME - Ethylene glycol dimethyl ether
p.s.i. - pounds per square inch

All NMRs were obtained either at 300MHz or 400MHz.

Compounds were named with the aid of either Beilstein Autonom supplied by MDL Information Systems GmbH, Theodor-Heuss-Allee 108, D-60486 Frankfurt, Germany or ACD Labs Name (v.5.0 or v.6.0) supplied by Advanced Chemical Development, Toronto, Canada.

LCMS retention times (RT) quoted were generated on a Hewlett Packard 1100 LC/MS using the following following method: Phenomenex Luna 3µ C_{18}(2) 50x4.6mm column; mobile phase A = 0.1% formic acid in water; mobile phase B = 0.1% formic acid in MeCN; flow rate of 0.9mLmin^{-1}, column temperature 40°C.

Gradient:-	Time	%B
	Initial	5
	2.00	95
	3.00	95
	5	end

Where stated alternative LCMS conditions (Conditions B) were used: LCMS retention times (RT) quoted were generated on a Hewlett Packard 1100/ThermoFinnigan LCQ Duo LC/MS system using Electrospray Ionisation and the following LC method: Phenomenex Luna C_{18}(2) 5µ 100mm x 4.6mm column; mobile phase A = 0.08% formic acid in water; mobile phase B = 0.08% formic acid in MeCN; flow rate of 3.0 mLmin^{-1}, column temperature 35°C.

Gradient:-

Time (min)	%A	%B
0.00	95.0	5.0
4.40	5.0	95.0
5.30	5.0	95.0
5.32	95.0	5.0
6.50	95.0	5.0

Intermediate 1

Ethyl 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

A mixture of 2-chloro-3-cyanopyridine (330g), ethyl 2-mercaptoacetate (361.2g), sodium carbonate (265g) and EtOH (1.2L) was heated to reflux for 4.5 hours. It was then cooled to ambient temperature, added to water (10L) and the addition was washed in with water (5L). The resulting slurry was stirred for 30 minutes and then it was filtered. The filter cake was washed with two portions of water (2 x 2.5L) and dried at the pump. The solids were then dried to constant weight under vacuum at 45°C to yield the title compound as a brown solid (493.1g, 93.2%). δH ($CDCl_3$) 8.68 (1H, dd, *J* 4.7, 1.2Hz), 7.93 (1H, dd, *J* 8.5, 1.2Hz), 7.29 (1H, dd, *J* 8.5, 4.7Hz), 5.90 (2H, b), 4.38 (2H, q, *J* 7.0Hz), 1.40 (3H, t, *J* 7.0Hz). LCMS RT 2.9 minutes, 223 $(M+H)^+$

Intermediate 2

Ethyl 3-bromothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

Intermediate 1 (363.6g) was added in portions over two hours to a mixture of copper(II) bromide (403.3g), t-butyl nitrite (220.6g) and acetonitrile (3.6L) stirred at a temperature of 20 to 25°C. The mixture was stirred at 20°C for 2 hours before it was slowly added to 2M HCl(aq) (4.2L). The reaction mixture slurry was filtered and the solids were washed with water (500mL). The

combined filtrate was extracted with ethyl acetate (8L), this ethyl acetate solution was washed with 2M HCl(aq) (2.2L). The solids were dissolved in ethyl acetate (6L), this solution was washed twice with 2M HCl(aq) (4.4L and 2.2L). The two ethyl acetate solutions were then combined and washed with 2M HCl(aq) (2.2L) and twice with water (2 x 2L). The ethyl acetate solution was then dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* at 40 mbar and 60°C to give a solid residue. This was broken up and dried to constant weight under vacuum at 45°C to yield the title compound as a brown solid (458.5g, 97.9%). δH (DMSO-d6) 8.89 (1H, d, *J* 4.7Hz), 8.47 (1H, d, *J* 8.6Hz), 7.71 (1H, dd, *J* 8.6, 4.7Hz), 4.48 (2H, q, *J* 7.2Hz), 1.40 (3H, t, *J* 7.2Hz). LCMS RT 3.8 minutes, 288 $(M+H)^+$

Intermediate 3

Ethyl 3-Bromothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate N-oxide

To a slurry of Intermediate 2 (214g, 0.747Mol) in DCM (2140mL) under nitrogen was added MCPBA (240g @ 70% = 168g, 0.97Mol) portion wise over 0.5h. The reaction was then stirred at room temperature for 18h. The reaction mixture was quenched with water (800mL) and pH adjusted to 8.5 with 10%w/v sodium carbonate solution (1250mL). The basic aqueous layer was removed and the organic layer washed with water until pH 7. The organic layer was concentrated *in vacuo* and the crude title product was recovered as a tan solid. The crude product was purified by slurrying in tert-butylmethylether (600mL) for 1h at 0-5°C to give the title compound (174g, 77%). δH ($CDCl_3$) 8.44 (1H, dd, *J* 6.2, 0.8Hz), 7.87 (1H, dd, *J* 8.3, 0.8Hz), 7.48 (1H, dd, *J* 8.3, 6.2Hz), 4.49 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.48 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 2.61 minutes, 302$(M+H)^+$

Intermediate 4

Ethyl 3-bromo-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

A mixture of Intermediate 3 (500mg, 1.66mmol) and DMF (10mL) was set to stir at 0°C under nitrogen. To this reaction mixture was added trifluoroacetic

anhydride (3.49g, 2.36mL, 16.6mmol) in one portion via syringe. After stirring for 16 hours the volatiles were removed *in vacuo* and the residue co-evaporated with toluene (2x20mL). The crude material was then extracted with EtOAc (2x100mL). The EtOAc extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by a re-slurry in toluene (10mL) to give the title compound as a beige solid (260mg, 52%). δH (DMSO-d6) 12.20 (1H, brs), 7.75 (1H, d, *J* 9.0Hz), 6.50 (1H, d, *J* 9.0Hz), 4.15 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.12 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 2.86 minutes, 302 ($(M+H)^+$, 100%). MP = 261.7-268.1°C.

Intermediate 5

Ethyl 3-bromo-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

To a 2 necked round bottomed flask was added in sequence Intermediate 4 (302mg, 1.00mmol), copper(II) acetate (278mg, 1.50mmol), phenylboronic acid (488mg, 4.00mmol), DCM (5mL) and pyridine (158mg, 2.00mmol). The reaction was stirred at room temperature for 18h with the exclusion of moisture. The reaction was then diluted with DCM (50mL), washed with 2M HCl(aq) (50mL), the aqueous was re-extracted with DCM (50mL). The combined organics were then washed with water (50mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by a slurry in methanol (12mL), to give the title compound as a beige solid (270mg, 72%). δH ($CDCl_3$) 7.82 (1H, d, *J* 8.5Hz), 7.70-7.62 (3H, m), 7.54-7.42 (2H, m), 6.70 (1H, d, *J* 8.5Hz), 4.15 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.14 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.75 minutes, 378 $(M+H)^+$. MP = 201.6-206.0°C.

Intermediate 6

3-Bromo-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylic acid

Lithium hydroxide monohydrate (1.39g, 33.1mmol) was added to a suspension of Intermediate 4 (5.0g, 16.55mmol) in water (100mL) and the reaction stirred for 5 minutes. THF (10mL) was added and the reaction was

stirred at r.t. for 18h. 2M HCl(aq) (40mL) was added to pH 1-2 and the resultant precipitate was collected by filtration, washed sparingly with EtOH and dried *in vacuo* to give the title compound as an off-white solid (4.5g). δH (DMSO-d6) 7.90 (1H, d, *J* 9.2Hz), 6.67 (1H, d, *J* 9.2Hz), pyridone and carboxylic acid protons not observed.

Intermediate 7

3-Bromo-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

1,1'Carbonyldiimidazole (3.18g, 19.6mmol) was added to a suspension of Intermediate 6 (4.30g, 15.7mmol) in anhydrous DMF (50mL) and the reaction stirred at r.t. under nitrogen until solution was achieved (30minutes). Ammonium hydroxide (50mL of 28% NH_3 in water) was added and the reaction stirred for 15 minutes before removing solvents *in vacuo*. The residue was suspended in water (75mL) and treated with 2M HCl(aq) (20mL). The resultant solid was collected by filtration, washed with water and dried in a vacuum oven to give the title compound as a pale brown solid (3.70g). δH (DMSO-d6) 7.69 (1H, d, *J* 9.1Hz), 6.49 (1H, d, *J* 9.1Hz), 7.30 (1H, bs). LCMS (ES^+) 273 $(M+H)^+$.

Intermediate 8

3-Bromo-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

To a suspension of Intermediate 7 (3.70g, 13.55mmol) in DCM (200mL) was added pyridine (2.70mL, 34mmol) followed by trifluoroacetic anhydride (2.40mL, 17mmol). The reaction was stirred at r.t. for 8h before adding more trifluoroacetic anhydride (1.20mL, 8.5mmol). The reaction was stirred for a further 8h and was then concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in water, acidified to pH 2 with 2M HCl(aq) and the resultant solid collected by filtration, washed with water and dried *in vacuo* to give the title compound as a pale yellow solid (3.20g). δH (DMSO-d6) 7.92 (1H, d, *J* 8.8Hz), 6.73 (1H, d, *J* 8.8Hz). LCMS (ES^+) 255 $(M+H)^+$.

Intermediate 9

3-bromo-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

To an oven dried flask was added Intermediate 8 (2.0g, 7.84mmol), phenylboronic acid (1.19g, 15.7mmol), copper(II) acetate (1.42g, 7.84mmol), anhydrous pyridine (1.3mL, 16mmol) and anhydrous DCM (50mL). The reaction mixture was stirred at r.t. with the exclusion of moisture for 48h. The reaction was diluted with DCM (50mL), washed with 2M HCl(aq) (100mL), saturated $NaHCO_3$(aq) (50mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica (5-10% EtOAc in DCM) to give the title compound as a white solid (1.24g). δH (DMSO-d6) 7.87 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.58-7.50 (3H, m), 7.32-7.29 (2H, m), 6.70 (1H, d, *J* 9.6Hz).

Intermediate 10

Sodium 3-cyano-6-oxo-1-phenyl-1,6-dihydro-pyridine-2-thiolate

A solution of sodium methoxide in MeOH (30 wt%, 202.2g) was added to absolute EtOH (360mL) followed by1,3-dimethyluracil (75g) and 2-cyano-*N*-phenyl-thioacetamide (Adhikari et al, Australian J. Chem., 1999, *52*, 63-67) (90g). The resulting mixture was heated at reflux for 8h and then allowed to cool to ambient temperature overnight. The reaction mixture was then cooled to +5° and maintained at this temperature for at least an hour when the product was recovered by filtration. The filter cake was washed with cold (+5°) absolute ethanol (450mL) and then dried to constant weight under vacuum at 45° to give the title compound as a pale pink solid (130.0g). The product thus obtained contains residual EtOH and MeOH, estimated at 12.2 wt% by 1H nmr, corresponding to a corrected yield of 114.1g. δH (DMSO-d6) 7.32 (2H, m), 7.27-7.18 (1H, m), 7.16 (1H, d, *J* 9.1Hz), 6.92 (2H, m), 5.63 (1H, d, *J* 9.1Hz). LCMS(Conditions B) (ES^+) RT 2.43 minutes, 229 $(M+H)^+$.

Intermediate 11

3-Amino-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

A mixture of Intermediate 10 (100g at 100%) and chloroacetonitrile (30.4 mL) in acetonitrile (500 mL) was heated at reflux for 2h. The mixture was cooled, initially to 40° when water (300mL) was added, and then to +10°. The reaction was maintained at +10° for at least 1h when the product was recovered by filtration. The filter cake was washed with cold (+10°) water (500mL) followed by a cold (+10°) mixture of acetonitrile and water (1:1, 300mL). The product was dried under vacuum at 50° to constant weight to give the title compound as an off-white solid (100.9g). δH (DMSO-d6) 7.90 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.46-7.33 (3H, m), 7.25 (2H, m), 6.95 (2H, br s), 6.35 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (Conditions B) (ES^+) RT 2.69 minutes, 268 $(M+H)^+$.

Intermediate 12

3-Amino-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester

A mixture of Intermediate 10 (0.34g at 100%) and ethyl bromoacetate (0.197mL) in ethanol (6mL) were stirred at room temperature for 1h. Water (10mL) was then added. The solid was filtered and washed with more water (2mL). The product was dried under vacuum at 40° to constant weight to give the title compound as a pale pink solid (0.35g). δH (DMSO-d6) 8.2 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.6 (3H, m), 7.45 (2H, m), 7.15 (2H, br s), 6.55 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.15 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.2 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (Conditions B) (ES^+) RT 3.29 minutes, 315 $(M+H)^+$.

Intermediate 9 (alternative route)

3-Bromo-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

To a mixture of anhydrous copper (II) bromide (23.4g) and t-butylnitrite (14.8 mL) in acetonitrile (600 mL) at room temperature, was added Intermediate 12 (20g) portion wise, at such a rate to keep the internal temperature below 25°C. The addition took approximately 1 hour. Analysis by HPLC indicated almost complete conversion of starting material after a further 30 minutes of

stirring. The reaction mixture was then poured onto 500mL of 1M HCl (nb caution, brown fumes given off). This was then extracted with dichloromethane (2 x 400mL). The combined organic extracts were then washed with 1M HCl (3 x 300mL), dried over $MgSO_4$ and evaporated to dryness. The resulting crude product was then recrystallised from methyl isobutyl ketone (700mL). The product was dried under vacuum at 50° to constant weight to give the title compound as a light brown solid (15.14g). δH ($CDCl_3$) 7.75 (1H, d, *J* 8.5Hz), 7.55-7.70 (3H, m), 7.35 (2H, m), 6.80 (1H, d, *J* 8.5Hz). LCMS (Conditions B) (ES^+) RT 3.54 minutes, no parent ion observed.

Intermediate 13

3-Amino-7-(2-chlorophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

Acetonitrile (10mL) was added to a solution of sodium bis(trimethylsilyl)amide (100mL, 1.0M in THF, 100mmol) in THF (50mL) at -78 °C to give a thick white precipitate. 2-Chlorophenyl isothiocyanate (7.72g, 45.45mmol) was added to give a brown solution. The mixture was allowed to warm to r.t. over 1h then diluted with EtOH (50mL). N,N-Dimethyluracil (6.4g, 45mmol) was added and the mixture heated at reflux for 24h. Volatiles were removed *in vacuo* and the residue dissolved in acetonitrile (100mL). Chloroacetonitrile (2.85mL, 45mmol) was added and the mixture heated at 50 °C for 1h, a second charge of chloroacetonitrile (2.85mL, 45mmol) was added and heating continued for 1.5h. Some of the acetonitrile (~50mL) was removed *in vacuo* and water was added to precipitate the product. The brown solid was filtered off, washed with water (50mL) and Et_2O (50mL) and dried to give the title compound as a brown solid (14.3g, quant.). δH (DMSO-d6) 8.10 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.75-7.73 (1H, m), 7.65-7.54 (3H, m), 7.14 (2H, br s, NH_2), 6.54 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 2.97 minutes, 302 $(M+H)^+$.

Intermediate 14

3-Bromo-7-(2-chlorophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

Intermediate 13 (1.17g, 3.88mmol) was suspended in acetonitrile (20mL). Copper (II) bromide (953mg, 4.27mmol) was added followed by t-butyl nitrite (0.64mL, 5.43mmol). The mixture was stirred at r.t. for 3h then partitioned between 2M HCl aq (100mL) and EtOAc (100mL). The organic layer was washed with 2M HCl aq (50mL), 2M NaOH aq (50mL) and water (25mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 0 to 5% EtOAc in DCM) gave the title compound as a pale brown solid (980mg, 67%). δH ($CDCl_3$) 7.70 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.61 (1H, dd, *J* 1.7, 7.7Hz), 7.52-7.44 (2H, m), 7.34 (1H, dd, *J* 1.7, 7.7Hz), 6.70 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.56 minutes, 365 $(M+H)^+$.

Intermediate 15

Sodium 3-cyano-1-(4-methylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-thiolate

Sodium bis(trimethylsilyl)amide (36.8mL, 1.0M in THF, 36.8mmol) was added slowly to a solution of 4-tolyl isothiocyanate (2.5g, 16.75mmol) in THF (30mL) and acetonitrile (5mL) at -78 °C. The mixture was warmed to r.t. over 1h. N,N-Dimethyluracil (2.35g, 16.75mmol) and EtOH (20mL) were added and the mixture heated at reflux for 4h. Volatiles were removed *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOH (6mL). Et_2O (~60mL) was added slowly to produce a fine, off-white solid. The suspension was cooled to 0 °C and the solid filtered off, washed with Et_2O and dried to give the title compound as an off-white solid (1.7g, 39%). δH (DMSO-d6) 7.15-7.12 (3H, m), 6.80-6.77 (2H, m), 5.60 (1H, d, *J* 9.1Hz), 2.30 (3H, s).

Intermediate 16

3-Amino-7-(4-methylphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

Chloroacetonitrile (0.41mL, 6.4mmol) was added to a suspension of Intermediate 15 (1.7g, 6.44mmol) in acetonitrile (40mL). The mixture was heated at 45 °C for 2h. Solvent was removed *in vacuo* and the residual solid was suspended in water (30mL). The solid was filtered off, washed with water (3 x 10mL) and ether (5mL) and dried to give the title compound as an off-white solid (1.22g, 67%). δH (DMSO-d6) 8.01 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.34-7.32 (2H, m), 7.27-7.25 (2H, m), 7.00 (2H, br s), 6.45 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.34 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.03 minutes, 282.0 $(M+H)^+$

Intermediate 17
3-Bromo-7-(4-methylphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

Intermediate 16 (562mg, 2.0mmol) was suspended in acetonitrile (15mL). Copper (II) bromide (419mg, 2.2mmol) was added followed by t-butyl nitrite (0.33mL, 2.8mmol). The mixture was stirred at r.t. for 3h, then diluted with DCM (100mL), washed with 2M HCl aq (50mL) and 1M NaOH aq (50mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 0% to 20% EtOAc in DCM) gave the title compound as a yellow solid (450mg, 65%). δH ($CDCl_3$) 7.59 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.29-7.27 (2H, m), 7.13-7.10 (2H, m), 6.62 (1H, d, *J* 8.7Hz), 2.33 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.64 minutes, 345.0/347.0 ($^{79}Br/^{81}Br$)$(M+H)^+$

Intermediate 18
3-[(4-Fluoro-3-methylphenyl)amino]-7-(4-methylphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

A mixture of Intermediate 17 (225mg, 0.65mmol), 4-fluoro-3-methyl aniline (98mg, 0.78mmol), caesium carbonate (297mg, 0.91mmol), BINAP (41mg, 0.065mmol, 10mol%) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (30mg, 0.0325mmol, 5mol%) in toluene (5mL) was heated at 100 °C under N_2 for 18h. The volatiles were removed *in vacuo* and the resulting solids suspended in water. The solid was filtered off, washed with water (2 x 15mL) and ether

(3 x 10mL) to give the title compound as a brown solid. This was used in the next step without further purification. LCMS (ES^+) RT 3.66 minutes, 390.0 $(M+H)^+$

Intermediate 19

Sodium 3-cyano-1-cyclopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-thiolate

A solution of sodium bis(trimethylsilyl)amide (122mL of a 1.0M solution in THF, 122mmol) was added to a solution of cyclopropyl isothiocyanate (4.85g, 48.9mmol) and acetonitrile (25.5mL, 10eq) in THF (50mL) at -78°C. The mixture was allowed to warm to r.t. over 2h. N,N-Dimethyluracil (5.9g, 49mmol) and EtOH (60mL) were added and the mixture heated at reflux for 3h then stirred at r.t. overnight. Volatiles were removed *in vacuo*. The residue was taken up in a mixture of EtOH and EtOAc then Et_2O was added. The sticky solid was filtered off and dried to give the title compound (11g, crude) which was used in the next step without further purification.

Intermediate 20

3-Amino-7-cyclopropyl-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

A mixture of crude intermediate 19 (9g, assume 42mmol) and chloroacetonitrile (2.7mL, 42mmol) in acetonitrile (100mL) was heated at reflux for 3h. Volatiles were removed *in vacuo*. Water (100mL) was added to the residue and the solid obtained filtered off and dried. The crude material was partitioned between water and EtOAc and the aqueous phase extracted with EtOAc. The combined organic phases were concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOH and the solution treated with Et_2O to give a solid which was filtered off and dried to give the title compound as a light brown solid (2.5g). δH ($CDCl_3$) 7.42 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.52 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.6 (2H, br s), 3.08-3.00 (1H, m), 1.2-1.1 (2H, m), 1.08-1.0 (2H, m). LCMS (ES^+) RT 2.532 minutes, 232 $(M+H)^+$

Intermediate 21

3-Bromo-7-cyclopropyl-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

Copper (II) bromide (0.53g, 2.37mmol) and t-butyl nitrite (0.40mL, 3.02mmol) were added to a solution of Intermediate 20 (0.5g, 2.16mmol) in acetonitrile (15mL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 4h. DCM (100mL) was added and the mixture washed with 2M HCl aq and 2M NaOH aq, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (400mg, 63%). δH ($CDCl_3$) 7.62 (1H, d, *J* 10.2Hz), 6.63 (1H, d, *J* 10.3Hz), 3.1-3.0 (1H, m), 1.3-1.2 (2H, m), 1.1-1.0 (2H, m). LCMS (ES^+) RT 3.184 minutes, 296.8 $(M+H)^+$

Intermediate 22

Sodium 3-cyano-1-(2-methylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-thiolate

A solution of sodium bis(trimethylsilyl)amide (84mL of a 1.0M solution in THF, 84mmol) was added to a solution of o-tolyl isothiocyanate (5.0g, 33.5mmol) and acetonitrile (18mL, 0.345mol) in THF (100mL) at -78 °C. The mixture was allowed to warm to r.t. over 3h. N,N-Dimethyluracil (4.62g, 33mmol) and EtOH (75mL) were added and the mixture heated at reflux for 3h then stirred at r.t. overnight. Volatiles were removed *in vacuo*. The residue was used crude in the next step without further purification.

Intermediate 23

3-Amino-7-(2-methylphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

A mixture of crude Intermediate 22 (half of material obtained above) and chloroacetonitrile (1.94mL) in acetonitrile (25mL) was heated at reflux for 5h. Volatiles were removed *in vacuo*. The residue was treated with water to give a solid which was filtered off and dried to give the title compound (3.0g). δH

(DMSO-d6) 8.16 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.7-7.5 (4H, m), 7.19 (2H, s), 6.8 (1H, d, *J* 9.6Hz), 2.0 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 2.932 minutes, 281.9 $(M+H)^+$

Intermediate 24

3-Bromo-7-(2-methylphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

Prepared from Intermediate 23 by the method of Intermediate 14. δH ($CDCl_3$) 7.8 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.55-7.4 (4H, m), 6.8 (1H, d, *J* 9.6Hz), 2.12 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 4.10 minutes, no mass ion observed.

Intermediate 25

7-(2-Methylphenyl)-3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

Prepared from Intermediate 24 and m-toluidine by the method of example 1. LCMS (ES^+) RT 3.64 minutes, 372.0 $(M+H)^+$

Intermediate 26

Ethyl 3-bromo-7-(1H-indol-5-yl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

A mixture of 5-indolyl boronic acid (644mg, 4mmol), Intermediate 4 (804mg, 2mmol) and copper (I) acetate (363mg, 2mmol) in pyridine (2mL) was stirred at r.t. overnight. The mixture was partitioned between DCM and 2M HCl aq. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 10% EtOAc in DCM) gave the title compound as a pale tan solid (650mg, 78%). δH (DMSO-d6) 11.61 (1H, br s), 8.01 (1H, d, *J* 9.3Hz), 7.80 (1H, d, *J* 2.0Hz), 7.74 (1H, d, *J* 8.6Hz), 7.65 (1H, m), 7.23 (1H, dd, *J* 8.6, 2.0Hz), 6.81 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.68 (1H, m), 4.33 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.32 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.53 minutes, 419/420 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

40 12

Intermediate 27

Ethyl 3-bromo-7-[1-(methylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

Sodium hydride (60% in mineral oil) (58mg, 1.44mmol) was added to a solution of Intermediate 26 (500mg, 1.2mmol) in THF (30mL) at 0°C. The mixture was stirred for 5min at 0°C and 15min at r.t. then methanesulfonyl chloride (0.124mL, 1.6 mmol) was added and stirring continued at r.t. overnight. Solvent was removed *in vacuo* and the residue dissolved in EtOAc. The EtOAc solution was washed with brine (x2), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 10% EtOAc in DCM) gave the title compound (240mg, 40%). δH ($CDCl_3$) 8.20 (1H, d, *J* 8.8Hz), 7.82 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.70 (1H, d, *J* 2.0Hz), 7.55 (1H, d, *J* 3.7Hz), 7.37 (1H, dd, *J* 8.8, 2.0Hz), 6.80 (1H, d, *J* 3.7Hz), 6.75 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.30 (2H, q, *J* 7.1Hz), 3.21 (3H, s), 1.31 (3H, t, *J* 7.1Hz).

Intermediate 28

Ethyl 3-bromo-7-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 26 and methyl iodide by the method of Intermediate 27. δH ($CDCl_3$) 7.77 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.56 (1H, s), 7.45 (1H, d, *J* 8.6HZ), 7.11-7.07 (2H, m), 6.68 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.51 (1H, s), 4.21 (2H, q, *J* 7.1Hz), 3.80 (3H, s), 1.22 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.84 minutes, 4.32 $(M+H)^+$.

Intermediate 29

Ethyl 3-bromo-7-(cyclopropylmethyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

Sodium hydride (60% in mineral oil)(3.27g, 81.4mmol) was added in portions to a solution of Intermediate 4 (22.3g, 74mmol) in DMF (300mL) at 0 °C. The mixture was stirred at r.t. for 30min then cyclopropylmethyl bromide (10g, 74mmol) was added slowly and the mixture heated at 60 °C overnight. The

DMF was removed *in vacuo* and the residue partitioned between EtOAc and brine. The organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 0% to 10% EtOAc in DCM) gave the title compound as a yellow solid (12.5g, 47%). δH ($CDCl_3$) 7.57 (1H, d, *J* 9.5Hz), 6.47 (1H, d, *J* 9.5Hz), 4.22 (2H, q, *J* 7.0Hz), 3.87 (2H, d, *J* 7.1Hz), 1.26-1.19 (4H, m), 0.43-0.37 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.80 minutes, 357 $(M+H)^+$.

Intermediate 30

3-Bromo-7-(cyclopropylmethyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 8 by the method of Intermediate 29. Off-white solid. δH ($CDCl_3$) 7.67 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.68 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.02 (2H, d, *J* 7.1Hz), 1.36-1.23 (1H, m), 0.75-0.51 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.45 minutes, 309.0 $(M+H)^+$.

Intermediate 31

Ammonium 3-anilino-7-(cyclopropylmethyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

A solution of Example 44 (1.38g, 3.75mmol) and NaOH (160mg, 4.0mmol) in EtOH (50mL) and water (20mL) was heated at reflux for 2h. The bulk of the EtOH was removed *in vacuo* and water (30mL) added. The solution was treated with 10% NH_4Cl aq (100mL) and cooled. The precipitate was filtered off and dried to give the title compound as an off-white solid (1.15g, 90%). δH (DMSO-d6) 7.03-6.98 (2H, m), 6.91 (1H, d, *J* 9.5Hz), 6.72-6.68 (3H, m), 6.02 (1H, d, *J* 9.5Hz), 3.70 (2H, d, *J* 7.0Hz), 1.16-1.03 (1H, m), 0.32-0.24 (4H, m).

Intermediate 32

Ethyl 3-bromo-6-(cyclopropylmethoxy)thieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

A mixture of intermediate 4 (5.0g, 16.5mmol), caesium carbonate (5.39g, 16.5mmol) and cyclopropylmethyl bromide (1.58mL, 16.5mmol) in DMF (150mL) was heated at 90 °C for 3 days. EtOAc was added and the solution washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 20% EtOAc in hexane) gave the title compound (2.64g, 45%). δH ($CDCl_3$) 7.95 (1H, d, *J* 8.85Hz), 6.81 (1H, d, *J* 8.88Hz), 4.34 (2H, q, *J* 7.2Hz), 4.18 (2H, d, *J* 6.8Hz), 1.35 (3H, t, *J* 7.1Hz), 1.26-1.22 (1H, m), 0.58 (2H, dd, *J* 4.8, 5.4Hz), 0.31-0.27 (2H, m). LCMS (ES^+) RT 5.43 minutes, 357 $(M+H)^+$

Intermediate 33

Ethyl 3-anilino-6-(cyclopropylmethoxy)thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

A mixture of intermediate 32 (2.0g, 5.6mmol), aniline (0.61mL, 6.72mmol), caesium carbonate (2.55g, 7.8mmol), BINAP (690mg, 20mol%) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (510mg, 10mol%) in toluene (50mL) was heated at reflux for 3 days. Brine was added and the mixture extracted with EtOAc. The organic extract was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 5% EtOAc in hexane) gave the title compound (1.8g, 86%). δH ($CDCl_3$) 8.72 (1H br s), 7.29-7.26 (2H, m), 7.18-7.13 (2H, m), 6.93-7.06 (3H, m), 6.39 (1H, d, *J* 9.01Hz), 4.22 (2H, q, *J* 7.1Hz), 4.05 (2H, d, *J* 7.2Hz), 1.26 (3H, t, *J* 7.1Hz), 0.48-0.46 (2H, m), 0.25-0.23 (2H, m).

Intermediate 34

Ethyl 3-anilino-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

Intermediate 33 (1.8g, 4.9mmol) was dissolved in MeOH (100mL), conc. HCl aq (10mL) was added and the mixture heated at reflux for 6h. The reaction mixture was extracted with $CHCl_3$ and the organic phase washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a yellow solid (1.3g, 84%). δH ($CDCl_3$) 8.75 (1H, br s), 7.34-7.20 (4H, m), 7.18-

7.02 (2H, m), 6.26 (1H, d, *J* 9.63Hz), 4.25 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.29 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.296 minutes, 314.9 $(M+H)^+$

Intermediate 35

Ethyl 3-bromo-6-oxo-7-(3-thienyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

A mixture of Intermediate 4 (2.36g, 7.5mmol), 2-thiophene boronic acid (2.0g, 15mmol) and copper (II) acetate (1.41g, 7.5mmol) in pyridine (3.7mL) was stirred at r.t. for 3 days. The mixture was diluted with DCM, washed with 2M HCl aq, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 50% EtOAc in hexane) gave the title compound (270mg). δH ($CDCl_3$) 7.83 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.60-7.58 (2H, m), 7.18-7.16 (1H, m), 6.68 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.31 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.32 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) 386 $(M+H)^+$

Intermediate 36

Ethyl 3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-(cyclopropylmethoxy)thieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 32 and 4-fluoro-3-methylaniline by the method of Intermediate 33. White solid. δH ($CDCl_3$) 8.64 (1H, br s), 7.24-7.13 (1H, m), 6.82-6.75 (3H, m), 6.40 (1H, d, *J* 9.0Hz), 4.23 (2H, q, *J* 7.2Hz), 4.11 (2H, d, *J* 7.2Hz), 2.11 (3H, s), 1.27 (3H, t, *J* 7.2Hz), 1.20-1.11 (1H, m), 0.54-0.48 (2H, m), 0.26-0.20 (2H, m).

Intermediate 37

Ethyl 3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 36 by the method of Intermediate 34. δH ($CDCl_3$) 7.18-7.13 (3H, m), 6.95-6.84 (3H, m), 6.39 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.26 (2H, q, *J* 7.2Hz), 2.19 (3H, s), 1.30 (3H, t, *J* 7.2Hz). LCMS (ES^+) RT 3.585 minutes, 346 $(M+H)^+$

Intermediate 38

3-[(6-Methyl-1-oxidopyridin-2-yl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

Sodium hydride (330mg, 60% in mineral oil, 8.25mmol) was added to a suspension of intermediate 11 (2g, 7.5mmol) in THF (150mL) and the mixture then heated to 70°C for 5 min. 6-Chloropicoline N-oxide (1.13g, 8.25mmol) was added at r.t. and the mixture heated at 70°C for 24h. The solvent was removed *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography (silica, 50%THF in DCM to 40% MeOH in DCM) gave the title compound (1.54g, 55%). LCMS (ES^+) RT 2.79 minutes, 375 $(M+H)^+$.

Intermediate 39

Ethyl 3-bromo-7-[4-(methylthio)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

From intermediate 4 and 4-thiomethylboronic acid by the method of intermediate 5. δH ($CDCl_3$) 7.76 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.36 (2H, d, *J* 8.7Hz), 7.23 (2H, d, *J* 8.7Hz), 6.65 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.26 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.48 (3H, s), 1.27 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.91 minutes, 426 $(M+H)^+$.

Intermediate 40

Ethyl 3-bromo-7-(4-formylphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

From intermediate 4 and 4-formylphenylboronic acid by the method of intermediate 5. δH ($CDCl_3$) 10.03 (1H, s), 8.12-8.0 (2H, m), 7.85-7.78 (1H, m), 7.54 (2H, d, *J* 9.4Hz), 6.66 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.25 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.262 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.450 minutes, 408 $(M+H)^+$.

Intermediate 41

Ethyl 3-bromo-6-oxo-7-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

A mixture of Intermediate 40 (150mg, 0.36mmol), pyrrolidine (0.03mL, 0.36mmol) and sodium triacetoxyborohydride (117mg, 0.55mmol) in 1,2-dichloroethane (5mL) was heated at reflux overnight. The mixture was washed with sat $NaHCO_3$ aq. The organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 5% MeOH in DCM) gave the title compound (51mg, 31%). δH ($CDCl_3$) 7.84 (2H, d, *J* 9.6Hz), 7.64 (2H, m), 7.30 (2H, m), 6.73 (2H, d, *J* 9.6Hz), 4.13 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.85 (1H, t, *J* 5.8Hz), 3.19 (5H, br s), 1.35 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 2.367 minutes, 463 $(M+H)^+$.

Intermediate 42

Ethyl 3-bromo-7-(4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 4 and (4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)boronic acid by the method of Intermediate 5. δH ($CDCl_3$) 7.75 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.17 (2H, d, *J* 8.8Hz), 6.96 (2H, d, *J* 8.8Hz), 6.64 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.26 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.27 (3H, t, *J* 7.1Hz), 0.94 (9H, s), 0.20 (6H, s). LCMS (ES^+) RT 3.405 minutes, 508/510 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Intermediate 43

Ethyl 7-(4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 42 and 2,4-difluoroaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.45 (1H, br s), 7.20-7.10 (3H, m), 7.00-6.77 (5H, m), 6.29 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.20 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.23 (3H, t, *J* 7.1Hz), 0.94 (9H, s), 0.20 (6H, s). LCMS (ES^+) RT 3.890 minutes, 557 $(M+H)^+$.

Intermediate 44

Ethyl 3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-(4-hydroxyphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

Tetra butyl ammonium fluoride (483mg, 1.85mmol) was added to a solution of Intermediate 43 (1.0g, 1.80mmol) in THF (20mL). After 15min the reaction mixture was partitioned between EtOAc (50mL) and water (50mL). The organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (745mg, 95%). δH (DMSO-d6) 8.65 (1H, br s), 7.50-7.27 (4H, m), 7.20-7.10 (2H, m), 6.99 (2H, d, *J* 8.8Hz), 6.40 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.19 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.21 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.590 minutes, 443 $(M+H)^+$.

Intermediate 45

Ethyl 7-[4-(2-bromoethoxy)phenyl]-3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

Di-isopropyl azodicarboxylate (0.334mL, 1.70mmol) was added to a solution of Intermediate 44 (500mg, 1.13mmol) and triphenylphosphine (445mg, 1.70mmol) in a mixture of DCM (10mL) and THF (5mL). 2-Bromoethanol (0.125mL, 1.70mmol) was added and the mixture stirred for 3 days. Water (30mL) was added and the organic phase dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 5% EtOAc in DCM) gave the title compound (375mg, 60%). δH ($CDCl_3$) 8.40 (1H, br s), 7.18-7.11 (2H, m), 7.03-6.87 (4H, m), 6.81-6.68 (2H, m), 6.19 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.19 (2H, t, *J* 6.2Hz), 4.09 (2H, q, *J* 7.1Hz), 3.50 (2H, t, *J* 6.2Hz), 1.12 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.206 minutes, 549/551 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Intermediate 46

Ethyl 3-bromo-6-oxo-7-(4-vinylphenyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 4 and (4-vinylphenyl)boronic acid by the method of Intermediate 5. δH ($CDCl_3$) 7.95 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.76-7.73 (2H, m), 7.47-7.44 (2H, m), 6.90 (1H, dd, *J* 17.6, 11.1Hz), 6.83 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.96 (1H, dd, *J* 17.6, 0.4Hz), 5.51 (1H, d, *J* 11.1Hz), 4.43 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.44 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.947 minutes, 404/406 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Intermediate 47

3-Bromo-7-(4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 8 and (4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)boronic acid by the method of Intermediate 5. δH ($CDCl_3$) 7.52 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.05-6.99 (2H, m), 6.84-6.79 (2H, m), 6.54 (1H, d, *J* 9.6Hz), 0.80 (9H, s), 0.05 (6H, s). LCMS (ES^+) RT 4.65 minutes, 461/463 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Intermediate 48

7-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 47 and 2,4-difluoroaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 7.14 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.04-7.00 (2H, m), 6.95-6.87 (1H, m), 6.80-6.63 (4H, m), 6.32 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.93 (1H, br s), 0.78 (9H, s), 0.04 (6H, s). LCMS (ES^+) RT 4.81 minutes, 510 $(M+H)^+$.

Intermediate 49

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-(4-hydroxyphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 48 by the method of Intermediate 44. δH (d_3-MeOD) 8.14 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.54-7.32 (3H, m), 7.22-7.08 (4H, m), 6.74 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (ES^+) RT 3.113 minutes, 396 $(M+H)^+$.

Intermediate 50

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-{4-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]phenyl}-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

A mixture of Intermediate 49 (370mg, 0.94mmol), (R)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (538mg. 1.88mmol) and

caesium carbonate (365mg, 1.1mmol) in DMF (2mL) was heated at 80 °C for 3 days. The mixture was partitioned between EtOAc and brine. The Organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 20% EtOAc in DCM) gave the title compound (54mg). δH ($CDCl_3$) 7.32-7.20 (3H, m), 7.12-7.02 (3H, m), 6.93-6.78 (2H, m), 6.49 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.12 (1H, s), 4.49-4.41 (1H, m), 4.15-3.84 (4H, m), 1.41 (3H, s), 1.35 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.516 minutes, 510 $(M+H)^+$.

Intermediate 51

Ethyl 3-bromo-7-(2-nitrophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

Sodium hydride (440mg, 60% in mineral oil, 11mmol) was added portion-wise to a suspension of intermediate 4 (3.02g, 10mmol) in DMF (40mL) at r.t. After 15min, 2-fluoronitrobenzene (2.11mL, 20mmol) was added and the mixture heated at 90 °C for 4 days. The DMF was removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography (silica, 0% to 3% THF in DCM). The title compound was obtained as a yellow solid (1.36g, 32%). δH (DMSO-d6) 8.37 (1H, dd, *J* 1.4, 8.1Hz), 8.10-8.06 (1H, m), 8.01-7.92 (3H, m), 6.71 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.27 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.24 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.644 minutes, 424.9 $(M+H)^+$.

Intermediate 52

Sodium 3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-(2-nitrophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

A mixture of Example 95 (405mg, 0.86mmol) and sodium hydroxide (38mg, 0.946mmol) in water (5mL) and EtOH (10mL) was heated at reflux for 90min. The solvent was removed *in vacuo* to give a brown solid, crude title compound. This was used in the next step without purification. LCMS (ES^+) RT 3.282 minutes, 443.8 $(M+H)^+$.

Intermediate 53

2-Amino-4-methyl-6-oxo-1-phenyl-1,6-dihydro-pyridine-3-carbonitrile

The title compound was prepared according to Habashi et al, Liebigs Ann. Chem. 1986, 1632-1638. δH (DMSO-d6) 7.63-7.45 (3H, m), 7.25 (2H, m), 6.70 (2H, br s), 5.68 (1H, s), 2.18 (3H, s). LCMS(Conditions B) (ES^+) RT 1.97 minutes, 226 $(M+H)^+$.

Intermediate 54

2,5-Dibromo-4-methyl-6-oxo-1-phenyl-1,6-dihydro-pyridine-3-carbonitrile

To a stirred mixture of copper (II) bromide (10.35g) and tert. butyl nitrite (6.6mL) in acetonitrile (75mL), was added Intermediate 53 (7.45g) portionwise over 15 minutes. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for a further 2 hours when it was poured into 2M HCl(aq) (100mL). Ethyl acetate (150mL) was added and the mixture stirred for approximately one hour. After this time, the layers were separated and the aqueous phase was re-extracted with ethyl acetate (50mL). The combined organic extracts were washed with 2M HCl(aq) (100mL). Any insoluble material was removed by filtration and the resulting filtrate was washed with brine and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica eluting with DCM to give the title compound as a pale green solid (5.63g). δH ($CDCl_3$) 7.55 (3H, m), 7.17 (2H, m), 2.65 (3H, s). LCMS (Conditions B) (ES^+) RT 3.59 minutes, 389 $(M+H)^+$.

Intermediate 55

Ethyl 3-amino-5-bromo-4-methyl-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

A mixture of Intermediate 54 (5.6g), ethyl 2-mercaptoacetate (2.1mL) and sodium carbonate (1.70g) in absolute ethanol (56mL) was heated at reflux for 2.5 hours. After this time, the reaction was cooled to ambient temperature,

water (56mL) was added and the resulting mixture stirred for an additional hour. The product was collected by filtration, washed with water and dried *in vacuo* to give the title compound as an off-white solid (5.83g). δH ($CDCl_3$) 7.55 (3H, m), 7.35 (2H, m), 6.15 (2H, br s), 4.25 (2H, q, *J* 7.0Hz), 2.86 (3H, s), 1.28 (3H, t, *J* 7.0Hz). LCMS (Conditions B) (ES^+) RT 3.77 minutes, 407 $(M+H)^+$.

Intermediate 56

Ethyl 3-amino-4-methyl-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

To a solution of Intermediate 55 (5.83g) in DCM (650mL) containing triethylamine (4mL), was added 5% palladium on carbon (Johnson Matthey type 38H paste; 0.58g) and the resulting mixture was stirred under a hydrogen atmosphere until hydrogen uptake ceased. The catalyst was removed by filtration and the organic phase washed with water (twice), and then evaporated in vacuo to leave the title compound as a white solid (4.73g). δH ($CDCl_3$) 7.57 (3H, m), 7.35 (2H, m), 6.36 (1H, s), 6.09 (2H, br s), 4.25 (2H, q, *J* 7.0Hz), 2.63 (3H, s), 1.26 (3H, t, *J* 7.0Hz). LCMS (Conditions B) (ES^+) RT 3.41 minutes, 329 $(M+H)^+$.

Intermediate 57

Ethyl 3-bromo-4-methyl-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

To a stirred mixture of copper (II) bromide (2.9g) and *tert.* butyl nitrite (1.84mL) in acetonitrile (90mL), was added Intermediate 56 (3.05g) portionwise over 15 minutes. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for a further 0.5h when 2M HCl(aq) (150mL) was added. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (twice) and the combined organic extracts were washed with water (75mL), brine (100mL) and then dried (Na_2SO_4) and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica eluting with DCM to give the title compound as an

off-white solid (1.23g). δH ($CDCl_3$) 7.63 (3H, m), 7.35 (2H, m), 6.53 (1H, s), 4.30 (2H, q, *J* 7.0Hz), 2.79 (3H, s), 1.32 (3H, t, *J* 7.0Hz). LCMS (Conditions B) (ES^+) RT 3.98 minutes, 392 $(M+H)^+$.

Intermediate 58
3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-phenylthieno[2,3-*b*]pyridin-6(7*H*)-one
From Intermediate 67 by the method of Example 15. δH ($CDCl_3$) (DMSO-d6) 7.94 (1H, d, *J* 9.4Hz), 7.64-7.53 (3H, m), 7.46 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.20 (1H, m), 6.99 (1H, m), 6.48 1H, d, *J* 9.4Hz), 5.74 (1H, s). LCMS (ES^+) RT 3.54 minutes, 354.9 $(M+H)^+$.

Intermediate 59
tert-Butyl (2,4-difluorophenyl)(6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridin-3-yl)carbamate
Sodium bis(trimethylsilyl)amide (6.0mL, 1.0M in THF, 6mmol) was added to a solution of Intermediate 58 (2.0g, 5.65mmol) in THF (50mL) at 0 °C. After 30 min, di-*tert*-butyl dicarbonate (1.36g, 6.22mmol) was added and the mixture stirred at r.t. for 1h. The reaction mixture was partitioned between EtOAc and brine. The aqueous phase was extracted with EtOAc (x3), the combined organic extracts washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 10% EtOAc in DCM) gave the title compound (1.2g, 47%). δH ($CDCl_3$) 7.45 (1H, d, *J* 9.5Hz), 7.43-7.30 (3H, m), 7.22-7.19 (2H, m), 7.08-7.03 (1H, m), 6.76-6.65 (2H, m), 6.49-6.45 (2H, m), 1.26 (9H, s). LCMS (ES^+) RT 3.79 minutes, 455 $(M+H)^+$.

Intermediate 60
tert-Butyl [2-(aminosulfonyl)-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridin-3-yl](2,4-difluorophenyl)carbamate
n-Butyl lithium (0.18mL of a 2.5M solution in hexanes, 0.44mmol) was added to a solution of Intermediate 59 (200mg, 0.44mmol) in THF (10mL) at -78 °C. After 3 min, sulfur dioxide gas was bubbled through the solution for 2 min.

The reaction mixture was allowed to warm to r.t. and solvents were removed *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (15mL) and N-chlorosuccinimide (60mg, 0.44mmol) was added. After 20 min at r.t. aqueous ammonia (conc) (5mL) was added and the mixture stirred for a further 10min. The mixture was diluted with DCM and washed with brine. The organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 10% EtOAc in DCM) gave the title compound (50mg, 21%). δH ($CDCl_3$) 7.42-7.36 (3H, m), 7.23-7.16 (4H, m), 6.81-6.77 (1H, m), 6.75-6.63 (1H, m), 6.39 (1H, d, *J* 10.3Hz), 5.43 (2H, br s), 1.27 (9H, s). LCMS (ES^+) RT 3.58 minutes, 534 $(M+H)^+$.

Intermediate 61

Ethyl 3-bromo-7-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

Sodium hydride (60% in mineral oil, 240mg, 6mmol) was added to a suspension of Intermediate 4 (1.50g, 4.97mmol) in DMF (12mL). After 10min at r.t., bromomethoxyethoxyethane (1.0g, 5.5mmol), was added and the mixture heated at 60 °C for 4h. The mixture was partitioned between brine (200mL) and DCM (200mL). The organic phase was washed with brine (2 x 100mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 5% to 15% THF in DCM) gave the title compound as a white solid (420mg, 21%). δH ($CDCl_3$) 7.78 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.65 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.42 (2H, q, *J* 7.1Hz), 7.38-7.34 (2H, m), 3.96-3.07 (2H, m), 3.68-3.64 (2H, m), 3.48-3.45 (2H, m), 3.32 (3H, s), 1.41 (3H, t, *J* 7.1Hz).

Intermediate 62

Ethyl 3-bromo-6-oxo-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

Sodium hydride (60% in mineral oil, 320mg, 8mmol) was added to a suspension of Intermediate 4 (2.0g, 6.67mmol) in DMF (15mL). After 10min at r.t., 2-(bromomethyl)-tetrhhydro-2H-pyran (0.895mL, 7mmol), was added

and the mixture heated at 80 °C for 18h. The mixture was partitioned between brine (200mL) and EtOAc (120mL). The organic phase was washed with brine (3 x 75mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 0% to 10% EtOAc in DCM) gave the title compound as a white solid (642mg, 24%). δH ($CDCl_3$) 7.76 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.63 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.45-4.30 (3H, m), 3.93-3.78 (3H, m), 3.32-3.26 (1H, m), 1.90-1.86 (1H, m), 1.77-1.74 (1H, m), 1.66-1.38 (4H, m), 1.42 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.90 minutes, 440.0/402.0 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Intermediate 63

Ethyl 3-bromo-7-benzyl-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 4 and benzyl bromide by the method of Intermediate 61. δH ($CDCl_3$) 7.80 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.41-7.32 (5H, m), 6.74 (1H, d, *J* 9.6Hz), 5.37 (2H, s), 4.38 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.40 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.89 minutes, 392.0/394.0 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Intermediate 64

Ammonium 3-anilino-7-benzyl-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Example 102 by the method of Intermediate 31. δH (DMSO-d6) 7.47-7.25 (9H, m), 7.19-7.02 (3H, m), 6.43 (1H, d, *J* 9.6Hz), 5.35 (2H, s).

Intermediate 65

Ethyl 3-bromo-7-[4-(dimethylamino)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 4 and 4-(dimethylamino)phenylboronic acid by the method of Intermediate 5. Light tan solid. δH ($CDCl_3$) 7.68 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.08 (2H, d, *J* 9.0Hz), 6.71 (2H, d, *J* 9.0Hz), 6.59 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.20 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.93 (6H, s), 1.21 (3H, t, *J* 7.1Hz).

47

Intermediate 66

Ammonium 3-anilino-7-[4-(dimethylamino)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Example 105 by the method of Example 31. δH (DMSO-d6) 7.26-7.17 (6H, m), 6.93-6.89 (2H, m), 6.83 (2H, d, *J* 9.0Hz), 6.26 (1H, d, *J* 9.6Hz), 2.97 (6H, s). LCMS (ES^+) RT 3.30 minutes, 406 $(M+H)^+$.

Intermediate 67

Ammonium 3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Example 12 by the method of Intermediate 31. δH (DMSO-d6) 9.75 (1H, br s), 7.75-7.50 (3H, m), 7.49-7.37 (2H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 7.00-6.80 (2H, br m), 6.35-6.31 (1H, br m). LCMS (ES^+) RT 3.25 minutes, no $(M+H)^+$observed.

Intermediate 68

Ethyl 3-bromo-7-(4-fluorophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 4 and 4-fluorophenylboronic acid by the method of Intermediate 5. White solid. δH ($CDCl_3$) 7.84 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.41-7.37 (2H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 6.72 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.33 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.34 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.729 minutes, 397.8 $(M+H)^+$.

Intermediate 69

Ethyl 3-bromo-7-(4-chlorophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 4 and 4-chlorophenylboronic acid by the method of Intermediate 5. δH ($CDCl_3$) 7.86 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.60 (2H, d, *J* 8.5Hz), 7.37

(2H, d, *J* 8.5Hz), 6.74 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.35 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.36 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.937 minutes, 413 $(M+H)^+$.

Intermediate 70

Ethyl 3-bromo-7-(3-methylphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 4 and 3-methylphenylboronic acid by the method of Intermediate 5. δH ($CDCl_3$) 7.85 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.51-7.48 (1H, m), 7.38-7.27 (1H, m), 7.29 (2H, br m), 6.75 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.34 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.46 (3H, s), 1.35 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.865 minutes, 393 $(M+H)^+$.

Intermediate 71

3-[(3-(trifluoromethyl)phenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 3-(trifluoromethyl)aniline by the method of Example 1. LCMS (ES^+) RT 3.63 minutes, 412 $(M+H)^+$.

Intermediate 72

3-Bromo-7-(4-fluorophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 8 and 4-fluorophenylboronic acid by the method of Intermediate 5. δH (DMSO-d6) 8.1-8.0 (1H, m), 7.8-7.7 (2H, m), 7.65-7.6 (2H, m), 6.9-6.85 (1H, m). LCMS (ES^+) RT 3.460 minutes, 350.8 $(M+H)^+$.

Intermediate 73

3-Bromo-7-(4-methoxyphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 8 and 4-methoxyphenylboronic acid by the method of Intermediate 5. δH ($CDCl_3$) 7.53 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.10-7.05 (2H, m), 6.92-

6.87 (2H, m), 6.56 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.69 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.452 minutes, 361/363 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Intermediate 74

7-(4-Acetylphenyl)-3-bromo-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 8 and 4-acetylphenylboronic acid by the method of Intermediate 5. δH ($CDCl_3$) 7.98 (2H, d, *J* 8.7Hz), 7.55 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.29 (2H, d, *J* 8.7Hz), 6.56 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.46 (3H, s). LCMS (ES^+) 375 $(M+Na)^+$.

Intermediate 75

Ammonium 3-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Example 129 by the method of Intermediate 31. δH (DMSO-d6) 7.65-7.59 (3H, m), 7.52-7.50 (2H, m), 7.34-7.29 (2H, m), 7.10-7.21 (3H, br m), 6.99-6.95 (1H, m), 6.40 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (ES^+) RT 3.363 minutes.

Intermediate 76

Ammonium 3-[(4-fluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Example 127 by the method of Intermediate 31.

Intermediate 77

Ammonium 3-[(3-chlorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Example 3 by the method of Intermediate 31. δH (DMSO-d6) 7.65-7.57 (3H, m), 7.51-7.49 (2H, m), 7.34 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.28-7.22 (1H, m), 7.00-6.99 (1H, m), 6.96-6.89 (2H, m), 6.39 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (ES^+) RT 3.372 minutes, 396.8 $(M+H)^+$.

Intermediate 78

tert-Butyl [imino[3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridin-2-yl]methyl]carbamate

A solution of ethyl magnesium bromide (1M, 2.8mL, 2.8mmol) was added to tert-butyl carbamate (328mg, 2.8mmol) in ether at r.t. After 10min, Example 139 (200mg, 0.56mmol) was added and the mixture heated at reflux for 1h. THF (7mL) was added and the mixture heated at 60 °C for 18h. Water was added and the mixture was extracted with DCM. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, Et_2O) gave the title compound as a yellow solid (46mg). δH ($CDCl_3$) 9.53 (1H, s), 7.58-7.45 (3H, m), 7.34 (2H, d, *J* 7.7Hz), 7.19-7.12 (2H, m), 6.88-6.80 (3H, m), 6.29 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.27 (3H, s), 1.41 (9H, s). LCMS (ES^+) RT 3.343 minutes, 475 $(M+H)^+$.

Intermediate 79

Pentafluorophenyl 3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

CDI (1.42g, 7.42mmol) was added to a solution of Intermediate 67 (2.5g, 6.18mmol) in DMF (100mL). After 20min, pentafluorophenol (1.71g, 9.27mmol) was added and the mixture stirred at r.t. overnight. Solvent was removed *in vacuo*, the residue partitioned between DCM and water and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organics were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 20% to 100% EtOAc in hexane) gave the title compound as a white solid (666mg, 19%). δH ($CDCl_3$) 8.66 (1H, br s), 7.76 (3H, m), 7.58 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.14 (3H, m), 6.54 (1H, d, *J* 9.9Hz). LCMS (ES^+) RT 4.57 minutes, 564.9 $(M+H)^+$.

Intermediate 80

2-[4-(5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)phenyl]propan-2-ol

A mixture of 2-(4-bromophenyl)propan-2-ol (3.50g, 16.3mmol), bis(neopentylglycolato)diboron (4.05g, 17.93mmol), KOAc (2.40g, 24.45mmol) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) (665mg, 0.815mmol) in DMF (25mL) was heated at 60 °C for 18h. The DMF was removed *in vacuo* and the residue azeotroped with toluene (x 3). The residue was dissolved in Et_2O, filtered, and the filtrated concentrated *in vacuo* to give the title compound as a brown solid (3.08g). δH ($CDCl_3$) 7.70 (2H, d, *J* 9.8Hz), 7.41 (2H, d, *J* 9.8Hz), 3.69 (4H, s), 1.51 (6H, s), 0.95 (6H, s).

Intermediate 81

Ethyl 3-bromo-7-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 4 and Intermediate 80 by the method of Intermediate 5. White solid. δH ($CDCl_3$) 7.77 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.66 (2H, d, *J* 8.5Hz), 7.28 (2H, d, *J* 8.5Hz), 6.66 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.26 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.75 (1H, br s), 1.58 (6H, s), 1.27 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.41 minutes, 438 $(M+H)^+$.

Intermediate 82

Ethyl 3-bromo-7-[4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 4 and {4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]phenyl}boronic acid by the method of Intermediate 5. δH ($CDCl_3$) 8.85 (1H, d, *J* 8.8Hz), 7.61 (2H, d, *J* 8.8Hz), 7.32 (2H, d, *J* 8.8Hz), 6.75 (1H, s), 6.73 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.34 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.56 (9H, s), 1.36 (3H, t, *J* 7.1Hz).

Intermediate 83

Ethyl 7-(4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]phenyl)-3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 82 and 2,4-difluoroaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.56 (1H, s), 7.78 (2H, d, *J* 9.8Hz), 7.45 (2H, d, *J* 8.6Hz), 7.35-7.28 (1H, m), 7.20 (1H, d, *J* 9.8Hz), 7.14-6.99 (2H, m), 6.84 (1H, s), 6.51 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.41 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.69 (9H, s), 1.45 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.288 minutes, 542 $(M+H)^+$.

Intermediate 84

Ethyl 7-(4-aminophenyl)-3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

Trifluoroacetic acid (0.5mL) was added to a solution of Intermediate 83 in DCM (2mL). After 1h at r.t., the solvent was removed *in vacuo* and the residue azeotroped with heptane. The residue was dissolved in DCM and the solution washed with aq $NaHCO_3$. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, EtOAc) gave the title compound (72mg, 82%). δH ($CDCl_3$) 8.30 (1H, s), 7.05-6.97 (3H, m), 6.89 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.83-6.68 (3H, m), 6.66 (1H, d, *J* 8.6Hz), 6.20 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.11 (2H, q, *J* 7.1Hz), 3.80 (2H, br s), 1.14 (3H, t, *J* 7.1Hz).

Intermediate 85

Ethyl 7-{4-[bis(methylsulfonyl)amino]phenyl}-3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

A mixture of Intermediate 84 (70mg, 0.16mmol), methanesulfonylchloride (18mg, 0.16mmol) and triethylamine (0.023mL, 0.16mmol) in DCM (2mL) was stirred overnight at r.t. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue dissolved in DCM. The solution was washed with aq $NaHCO_3$, dried (Na_2SO_4), and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, EtOAc) gave the title compound (50mg, 53%). δH ($CDCl_3$) 8.50 (1H, s), 7.51 (2H, d, *J* 6.5Hz), 7.45 (2H, d, *J* 6.5Hz), 7.11 (1H, m), 7.01 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.93-6.72 (2H, m), 6.30 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.22 (2H,

q, *J* 7.1Hz), 3.39 (6H, s), 1.25 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.704 minutes, 598 $(M+H)^+$.

Intermediate 86

Ethyl 3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 5 and 4-fluoro-3-methylaniline by the method of Example 1. White solid. δH (DMSO-d6) 8.72 (1H, s), 7.67-7.60 (3H, m), 7.51-7.49 (2H, m), 7.18-7.10 (3H, m), 7.09-6.99 (1H, m), 6.39 (1H, d, *J* 9.7 Hz), 4.15 (2H, q, *J* 7.07 Hz), 2.22 (3H, s), 1.72 (3H, t, *J* 7.08 Hz). LCMS (ES^+) 423 $(M+H)^+$.

Intermediate 87

Ammonium 3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 86 by the method of Intermediate 31Beige solid. δH (DMSO-d6) 7.81-7.75 (3H, m), 7.64-7.62 (2H, m), 7.41-7.38 (1H, d, *J* 9.55 Hz), 7.20-7.15 (1H, t, *J* 9.01 Hz), 7.04-7.03 (1H, br m), 6.93-6.90 (1H, br m), 6.48-6.48 (1H, d, *J* 9.54 Hz), 2.35 (3H, s). LCMS (ES^+) 395 $(M+H)^+$.

Intermediate 88

Pentafluorophenyl 3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

EDC (0.163g, 0.852mmol) was added to a solution of Intermediate 87 (0.284g, 0.710mmol) in DMF (10mL) and the mixture stirred at r.t. for 30 min. Pentafluorophenol (0.196g, 1.065mmol) was added and the mixture stirred at r.t. for 24hr. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM which was then washed with water, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 50 % Hexane/ EtOAc) to produce the title compound as a white solid (0.226g). δH (DMSO-d6) 8.96 (1H, s), 7.07-6.95 (5H, br m), 7.55-7.39 (4H, br m), 6.29 (1H, d, *J* 9.86 Hz), 2.08 (3H, s). LCMS (ES^+) 561 $(M+H)^+$.

Intermediate 89

2-Acetyl-3-amino-7-phenylthieno[2,3-*b*]pyridin-6(7*H*)-one

A mixture of intermediate 10 (2.5g, 10mmol) and chloroacetone (0.88mL, 11mmol) in acetonitrile (45mL) was heated at 50 °C for 2h. The solvent was removed *in vacuo* and purification by column chromatography (silica, 2.5% to 3% MeOH in DCM) gave the title compound as a yellow solid (2.32g, 82%). δH (DMSO-d6) 8.27 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.92 (2H, br s), 7.72-7.63 (3H, m), 7.59-7.50 (2H, m), 6.61 (1H, d, *J* 9.6Hz), 2.18 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 2.883 minutes, 284.9 $(M+H)^+$.

Intermediate 90

2-Acetyl-3-bromo-7-phenylthieno[2,3-*b*]pyridin-6(7*H*)-one

From intermediate 89 by the method of intermediate 14. Light brown solid. δH (DMSO-d6) 7.98 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.74-7.65 (3H, m), 7.59-7.56 (2H, m), 6.77 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.68 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.388 minutes, 349.8 $(M+H)^+$.

Intermediate 91

3-Amino-6-oxo-7-pyridin-3-yl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

Acetonitrile (5mL) was added to a solution of sodium bis(trimethylsilyl)amide (16.1mL of 1M solution in THF, 16.1mmol) in THF (50mL) at -78 °C. Pyridylisothiocyanate (0.820mL, 7.34mmol) was added and the mixture allowed to warm to r.t. over 2h. EtOH (30mL) and N,N-dimethyluracil (1.03g, 7.34mmol) were added and the mixture heated at reflux for 18h. Volatiles were removed *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile (20mL), chloroacetonitrile (0.470mL, 7.34mmol) was added and the mixture heated at 50 °C for 3h. The bulk of the solvent was removed *in vacuo*, water (50mL) was added and the mixture cooled to 0 °C. The precipitate was filtered off, washed with water and ether and dried to give the title compound as a brown

solid (1.47g, 75%). δH (DMSO-d6) 8.80-8.64 (2H, m), 8.13-7.95 (2H, m), 7.80-7.56 (1H, m), 7.09 (2H, s), 6.48 (1H, d, *J* 9.5Hz). LCMS (ES^+) RT 2.493 minutes, 268.9 $(M+H)^+$.

Intermediate 92

3-Bromo-5-oxo-7-pyridin-3-yl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 91 by the method of Intermediate 14. LCMS (ES^+) RT 2.954 minutes, 331.8 $(M+H)^+$.

Intermediate 93

Benzyl 3-[({3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridin-2-yl}carbonyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate

To a solution of Intermediate 79 (250mg, 0.44mmol) in DCM (5mL) was added benzyl 3-amino-pyrrolidine-1-carboxylate (350mg, 1.6mmol) and the reaction stirred at room temperature for 18h. An additional equivalent of the aminopyrrolidine (96mg, 0.44mmol) was added and the reaction stirred for a further 18h. Solvent was then removed *in vacuo* and the crude residue subject to column chromatography (silica, 60% EtOAc in isohexane) to give the title compound as a yellow oil (141mg, 53%). LCMS (ES^+) RT 3.63 minutes, 601 $(M+H)^+$.

Example 1

Ethyl 3-(phenylamino)-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (12mg, 0.0133mmol, 5mol%) was added to a mixture of Intermediate 5 (100mg, 0.265mmol), caesium carbonate (120mg, 0.37mmol), aniline (0.030mL, 0.32mmol) and BINAP (17mg, 0.027mmol, 10mol%) in anhydrous toluene (2mL) and the reaction heated to reflux under nitrogen for 18h. Solvent was removed *in vacuo* and

the crude residue purified by chromatography on silica (0-20% EtOAc in DCM) to give the title compound as a white solid (80mg). δH ($CDCl_3$) 8.70 (1H, bs), 7.57-7.47 (3H, m), 7.33-7.25 (4H, m), 7.20-7.10 (4H, m), 6.27 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.19 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.22 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.10 minutes, 391 $(M+H)^+$.

General procedure for the preparation of Ethyl 3-anilino-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylates

The compounds of Examples 2-13 were prepared by parallel synthesis using a Radleys Carousel reaction station (Radleys Ltd., Saffron Walden, U.K.) following a procedure similar to that described for Example 1. Therefore to each oven dried reaction tube in the Carousel was added a magnetic stirrer, the appropriate substituted aniline (0.64mmol), anhydrous toluene (3mL), Intermediate 5 (200mg, 0.53mmol), caesium carbonate (240mg, 0.74mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (48mg, 0.053mmol, 10mol%) and BINAP (66mg, 0.106mmol, 20mol%). The reactions were heated to reflux under nitrogen and with magnetic stirring for 48h. Each reaction was then diluted with DCM (10mL), washed with water (10mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude products were purified on silica eluting with 0-20% EtOAc in DCM to give the title compounds as solids.

Example 2

Ethyl 3-[(2-chlorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

From 2-chloroaniline to give the title compound (92mg). δH ($CDCl_3$) 8.60 (1H, bs), 7.56-7.48 (3H, m), 7.40-7.38 (1H, m), 7.36-7.32 (2H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 7.14-7.05 (1H, m), 7.05-6.98(1H, m), 6.35 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.21 (2H q, *J* 7.1Hz), 1.23 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.38 minutes, 425 $(M+H)^+$.

Example 3

Ethyl 3-[(3-chlorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From 3-chloroaniline to give the title compound (65mg). δH ($CDCl_3$) 8.60 (1H, bs), 7.57-7.50 (3H, m), 7.36-7.30 (2H, m), 7.20-7.18 (1H, m), 7.18 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.05 (1H, d, *J* 1.5Hz), 7.05-7.04 (1H, m), 6.96-6.92 (1H, m), 6.35 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.19 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.22 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.30 minutes, 425 $(M+H)^+$.

Example 4

Ethyl 3-[(4-chlorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From 4-chloroaniline to give the title compound (115mg). δH ($CDCl_3$) 8.63 (1H, bs), 7.56-7.50 (3H, m), 7.34-7.31 (2H, m), 7.28-7.24 (2H, m), 7.12 (1H, d, *J* 9.8Hz), 7.02-6.99 (2H, m), 6.32 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.19 (2H, q, *J* 7.2Hz), 1.22 (3H, t, *J* 7.2Hz). LCMS (ES^+) RT 4.32 minutes, 425 $(M+H)^+$.

Example 5

Ethyl 3-[methyl(phenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From N-methylaniline to give the title compound (53mg). δH ($CDCl_3$) 7.61-7.43 (3H, m), 7.40-7.32 (2H, m), 7.26 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.22-7.10 (2H, m), 6.77 (1H, t, *J* 7.3Hz), 6.67 (2H, dd, *J* 8.7, 1.0Hz), 6.43 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.10 (2H, q, *J* 7.1Hz), 3.33 (3H, s), 1.11 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.01 minutes, 405 $(M+H)^+$.

Example 6

Ethyl 3-[(2-methoxyphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From 2-methoxyaniline to give the title compound (133mg). δH ($CDCl_3$) 8.53 (1H, bs), 7.58-7.41 (3H, m), 7.36-7.29 (2H, m), 7.26 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.07-6.96 (2H, m), 6.89-6.75 (2H, m), 6.30 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.18 (2H, q, *J* 7.2Hz), 3.84 (3H, s), 1.22 (3H, t, *J* 7.2Hz). LCMS (ES^+) RT 4.06 minutes, 421 $(M+H)^+$.

Example 7

Ethyl 6-oxo-7-phenyl-3-[(3-trifluoromethoxyphenyl)amino]-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From 3-trifluoromethoxyaniline to give the title compound (60mg). δH ($CDCl_3$) 8.66 (1H, bs), 7.58-7.41 (3H, m), 7.34 (2H, d, *J* 8.0Hz), 7.28 (1H, t, *J* 8.3Hz), 7.20 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.96-6.93 (1H, m), 6.92-6.83 (2H, m), 6.35 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.19 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.22 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.39 minutes, 475 $(M+H)^+$.

Example 8

Ethyl 3-[(4-cyanophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From 4-cyanoaniline to give the title compound (110mg). δH ($CDCl_3$) 8.59 (1H, bs), 7.61-7.45 (5H, m), 7.36-7.31 (2H, m), 7.28 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.02 (2H, d, *J* 8.6Hz), 6.43 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.20 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.23 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.71 minutes, 416 $(M+H)^+$.

Example 9

Ethyl 3-[(3-cyanophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From 3-cyanoaniline to give the title compound (100mg). δH ($CDCl_3$) 8.58 (1H, bs), 7.61-7.43 (3H, m), 7.40-7.20 (6H, m), 7.14 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.38 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.19 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.23 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.78 minutes, 416 $(M+H)^+$.

Example 10

Ethyl 3-[(2-cyanophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From 2-cyanoaniline to give the title compound (133mg). δH ($CDCl_3$) 8.72 (1H, bs), 7.61-7.47 (4H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 7.36-7.31(2H, m), 7.22-7.15 (1H, m), 7.11-7.00 (2H, m), 6.40 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.22 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.24 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.80 minutes, 416 $(M+H)^+$.

Example 11

Ethyl 3-[(3-fluoro-4-methoxyphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From 3-fluoro-4-methoxyaniline to give the title compound (122mg). δH ($CDCl_3$) 8.63 (1H, bs), 7.58-7.40 (3H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 6.99 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.93-6.78 (3H, m), 6.28 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.18 (2H, q, *J* 7.1Hz), 3.85 (3H, s), 1.22 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.99 minutes, 439 $(M+H)^+$.

Example 12

Ethyl 3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From 2,4-difluoroaniline to give the title compound (99mg). δH ($CDCl_3$) 8.49 (1H, bs), 7.58-7.40 (3H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 7.13-7.04(1H, m), 7.01 (1H, d,

J 9.8Hz), 6.93-6.86 (1H, m), 6.82-6.75 (1H, m), 6.31 (1H, d, *J*, 9.8Hz), 4.20 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.23 (3H, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.06 minutes, 427 $(M+H)^+$.

Example 13

Ethyl 6-oxo-7-phenyl-3-[(3-tolyl)amino]-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From 3-toluidine to give the title compound (95mg). δH ($CDCl_3$) 8.66 (1H, bs), 7.59-7.41 (3H, m), 7.36-7.27 (2H, m), 7.22-7.13 (1H, m), 7.11 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.95-6.84 (3H, m), 6.27 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.18 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.28 (3H, s), 1.22 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.36 minutes, 405 $(M+H)^+$.

Example 14

Ammonium 6-oxo-3-(phenylamino)-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

Lithium hydroxide monohydrate (302mg, 7.2mmol) was added to a suspension of the compound of Example 1 (1.49g, 3.6mmol) in THF (20mL) and water (20mL) and the mixture heated at 60°C for 18h. The reaction was cooled to r.t. and bulk of THF removed *in vacuo*. The remaining concentrate was diluted with saturated ammonium chloride(aq) (50mL) and the solid precipitate filtered and washed with water (2x20mL), Et_2O (2x20mL) and dried *in vacuo* to give the title compound as a white solid in quantitative yield. LCMS (ES^+) RT 3.24 minutes, 363 $(M+H)^+$.

Example 15

3-(Phenylamino)-7-phenylthieno[2,3-b]pyridin-6(7*H*)-one

To a solution of the compound of Example 14 (200mg) in 1,4-dioxan (10mL) was added 2M HCl(aq) (0.5mL) and the reaction mixture heated at 70°C for 1h. The reaction was diluted with water (30mL), extracted with EtOAc (3x20mL) and the EtOAc extracts dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by chromatography on silica (0-5% EtOAc in

DCM) to give the title compound as a white solid (90mg). δH (DMSO-d6) 8.21 (1H, bs), 7.96 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.63-7.47 (3H, m), 7.43-7.36 (2H, m), 7.25-7.11 (2H, m), 7.10-7.03 (2H, m), 6.82-6.71 (1H, m), 6.46 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.44 (1H, s). LCMS (ES^+) RT 3.54 minutes, 319 $(M+H)^+$.

Example 16

6-Oxo-3-(phenylamino)-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

To a suspension of the compound of Example 14 (370mg, 1.02mmol) in anhydrous DMF (5mL) was added 1,1'-carbonyldiimidazole (182mg, 1.12mmol) and the reaction stirred at r.t. under nitrogen for 20mins. Ammonium hydroxide (2mL of 28% NH_3 in water) was added and the reaction stirred for 72h. Solvents were removed *in vacuo* and the crude residue purified by chromatography on silica (0-15% THF in DCM) to give the title compound as a white solid (123mg). δH (DMSO-d6) 8.74 (1H, s), 7.67-7.34 (3H, m), 7.33-7.27 (2H, m), 7.22-7.00 (5H, m), 6.82-6.71 (3H, m), 6.21 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.04 minutes, 362 $(M+H)^+$.

Example 16 (alternative route)

6-Oxo-7-phenyl-3-phenylamino-6,7-dihydro-thieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

To a 100mL round bottomed flask, fitted with nitrogen inlet/outlet was added Example 18 (1.45g) and 13.3mL of a solution of 0.382g of sodium hydroxide in water (20mL), plus 30mL of absolute ethanol. The reaction was then set to reflux. After approximately 1 hour at reflux the reaction had gone to completion. The reaction mixture was cooled to ambient, and poured onto 100mL of 1M HCl. This mixture was then extracted with 2 x 75mL of dichloromethane. The combined organics were washed with 1M HCl (2 x 50mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated to dryness. The resulting crude product was then passed down a silica column eluting with 4:1 DCM:EtOAc. The product was then dried under vacuum at 50°C, to give the title

compound as a light yellow solid (1.47g). δH (DMSO-d6) 8.85 (1H, s), 7.60-7.40 (5H, m), 7.30-7.10 (5H, m), 6.80 (3H, m), 6.30 (1H, d, *J* 8.5Hz). LCMS (Conditions B) (ES^+) RT 2.92 minutes, 362 $(M+H)^+$.

Example 17

6-Oxo-*N*-(2-piperidinoethyl)-3-(phenylamino)-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

To a suspension of the compound of Example 14 (90mg, 0.23mmol) in DCM (2mL) was added EDC (60mg, 0.30mmol) and HOBT (41mg, 0.30mmol) and the mixture stirred at r.t. for 15 minutes. A solution 1-(2-aminoethyl)piperidine (45mg, 0.35mmol) in DCM (0.5mL) was added and the reaction stirred at r.t. for 18h. The reaction mixture was diluted with DCM (10mL), washed with water (2x5mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica (0-20%THF in DCM) to give the title compound as an off-white solid (23mg). δH ($CDCl_3$) 8.61 (1H, s), 7.61-7.43 (3H, m), 7.40-7.27 (2H, m), 7.25-7.13 (3H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 6.50 (1H, bs), 6.33 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.43-3.25 (2H, m), 2.47-2.32 (2H, m), 2.31-2.11 (4H, m), 1.50-1.40 (4H, m), 1.39-1.25 (2H, m). LCMS (ES^+) RT 2.40 minutes, 473 $(M+H)^+$.

Example 18

6-Oxo-3-(phenylamino)-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (34mg, 0.0375mmol, 5mol%) was added to a mixture of intermediate 9 (250mg, 0.75mmol), caesium carbonate (342mg, 1.05mmol), aniline (0.082mL, 0.9mmol) and BINAP (47mg, 0.075mmol, 10mol%) in anhydrous toluene (7mL) and the reaction heated to reflux under nitrogen for 24h. The reaction mixture was partitioned between DCM (60mL) and water (25mL) and the DCM extracts dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by chromatography on silica (10-15% EtOAc in DCM) to give the title compound as an off-white solid

(185mg). δH ($CDCl_3$) 7.79-7.71 (3H, m), 7.56-7.41 (5H, m), 7.33-7.29 (1H, m), 7.24(2H, dd, *J* 7.5, 1.0Hz), 6.65 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.59 (1H, bs). LCMS (ES^+) 344 $(M+H)^+$.

Example 18 (alternative route)

6-Oxo-7-phenyl-3-phenylamino-6,7-dihydro-thieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

To a dry 50ml 2 necked round bottomed flask, fitted with nitrogen inlet/outlet was added Cs_2CO_3 (1.38g), (+/-)-BINAP (188mg), intermediate 9 (1.00g) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (138.4mg). To this mixture was added 20ml of anhydrous toluene, which had been thoroughly degassed. The reaction mixture was then put through a vacuum and nitrogen cycle. To the reaction mixture was added aniline (0.338g) via syringe. The reaction was then set to reflux. After 16 hours at reflux the reaction had gone to completion. The reaction mixture was cooled to ambient, held at this temperature for 1 hour. The solid was then collected by filtration. This crude solid was then slurried in 10mL of 1.0M HCl for 1 hour. The beige coloured solid was collected by filtration, washing with 10mL of water. The product was then dried under vacuum at 50°C, to give the title compound as a light brown solid (0.68g). δH (DMSO-d6) 9.60 (1H, s), 8.25 (1H, d, *J* 8.5Hz), 7.75-7.90 (5H, m), 7.50 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.30 (1H, t, *J* 7.5Hz), 6.85 (1H, d, *J* 8.5Hz). LCMS (Conditions B) (ES^+) RT 3.58 minutes, 344 $(M+H)^+$

Example 19

3-(3-Bromophenylamino)-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

The title compound was prepared from 3-bromoaniline (155mg, 0.9mmol) following the method described for the compound of Example 18 to give the product as a pale yellow solid (183mg). δH ($CDCl_3$) 7.91-7.83 (3H, m), 7.83-7.66 (2H, m), 7.62 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.52-7.44 (3H, m), 7.23 (1H, dt, *J* 7.1,

1.7Hz), 6.81 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.74 (1H, bs). LCMS (ES^+) 422 $(M+H)^+$ ^{79}Br, 424 $(M+H)^+$ ^{81}Br.

Example 20

3-(3-chlorophenylamino)-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

The title compound was prepared from 3-chloroaniline (115mg, 0.9mmol) following the method described for the compound of Example 18 to give the product as a pale yellow solid (125mg). δH ($CDCl_3$) 7.67-7.58 (3H, m), 7.44-7.41 (2H, m), 7.39 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.31-7.26 (1H, m), 7.12-7.09 (1H, m), 7.04 (1H, t, *J* 2.0Hz), 6.95-6.92 (1H, m), 6.57 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.54 (1H, bs). LCMS (ES^+) 378 $(M+H)^+$ ^{35}Cl, 380 $(M+H)^+$ ^{37}Cl.

Example 21

7-(2-Chlorophenyl)-3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

A mixture of Intermediate 14 (500mg, 1.37mmol), 4-fluoro-3-methyl aniline (206mg, 1.64mmol), caesium carbonate (625mg, 1.92mmol), BINAP (85mg, 0.37mmol, 10mol%) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (63mg, 0.0685mmol, 5mol%) in toluene was heated at reflux for 18h. A second charge of BINAP (42mg, 5mol%) and tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) (31.5mg, 2.5mol%) was added and the mixture heated at reflux for a further 4 days. The mixture was partitioned between DCM (100mL) and water (50mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 10% EtOAc in DCM) gave the title compound as an off-white solid (160mg, 28%). δH (DMSO-d6) 9.39 (1H, s), 8.17 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.87 (1H, dd, *J* 1.7, 7.9Hz), 7.79 (1H, dd, *J* 2.1, 7.Hz), 7.75-7.66 (2H, m), 7.24-7.12 (3H, m), 6.71 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.29 (3H, d, *J* 1.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.63 minutes, 410 $(M+H)^+$

Example 22

7-(2-Chlorophenyl)-3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

Sodium hydroxide (0.66mL of a 0.25M aq. solution, 0.17mmol) was added to Example 21 (136mg, 0.33mmol) in ethanol (6mL) and the mixture heated at reflux for 1h. The mixture was concentrated *in vacuo*, the residue suspended in water and the solid filtered off and dried. Purification by column chromatography (silica, 20% EtOAc in DCM) gave the title compound as a pale yellow solid (65mg, 46%). δH ($CDCl_3$) 9.08 (1H, br s), 7.60-7.57 (1H, m), 7.48-7.41 (2H, m), 7.38-7.35 (1H, m), 7.06 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.93-6.85 (3H, m), 6.29 (1H, d, *J* 9.8Hz), 5.18 (2H, br s), 2.20 (3H, d, *J* 1.4Hz). LCMS (ES^+) RT 3.28 minutes, 428 $(M+H)^+$

Example 23

3-Anilino-7-(2-chlorophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

Prepared from Intermediate 14 and aniline by the method of Example 21. Pale yellow solid (100mg, 32%). δH (DMSO-d6) 9.45 (1H, br s), 8.12 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.90-7.87 (1H, m), 7.80-7.78 (1H, m), 7.74-7.69 (2H, m), 7.44-7.39 (2H, m), 7.27-7.24 (2H, m), 7.17-7.13 (1H, m), 6.71 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.95 minutes, 378.0 $(M+H)^+$.

Example 24

3-Anilino-7-(2-chlorophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

Sodium hydroxide (1.44mL of a 0.25M aq. solution, 0.24mmol) was added to Example 23 (90mg, 0.24mmol) in ethanol (10mL) and the mixture heated at reflux for 1h. The mixture was concentrated *in vacuo*, the residue suspended in water and the solid filtered off and dried to give the title compound as an off-white solid (66mg, 70%). δH (DMSO-d6) 9.04 (1H, br s), 7.89-7.86 (1H, m), 7.81-7.79 (1H, m), 7.74-7.67 (2H, m), 7.43 (2H, br s), 7.42-7.40 (1H, m),

7.36-7.32 (2H, m), 7.04-6.99 (3H, m), 6.50 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.07 minutes, 398.0 $(M+H)^+$

Example 25

3-[(4-Fluoro-3-methylphenyl)amino]-7-(4-methylphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

Sodium hydroxide (2.0mL of a 0.25M aq. solution, 0.5mmol) was added to Intermediate 18 (350mg, 0.65mmol) in ethanol (20mL) and the mixture heated at reflux for 1h. The mixture was concentrated *in vacuo*, the residue suspended in water (2 x 15mL) and the solid filtered off and dried. Purification by column chromatography (silica, 20% EtOAc in DCM) gave a pale brown solid which was triturated with Et_2O/hexane (1:2, 20mL). The solid was filtered off to give the title compound as a pale brown solid (80mg, 30%). δH(DMSO-d6) 9.00 (1H, br s), 7.43-7.36 (4H, m), 7.29 (2H, br s), 7.24 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.06-7.01 (1H, m), 6.92-6.89 (1H, m), 6.79-6.77 (1H, m), 6.37 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.41 (3H, s), 2.18 (3H, d, J_{H-F} 1.2Hz). LCMS (ES^+) RT 3.33 minutes, 408.0 $(M+H)^+$

Example 26

7-(4-Methylphenyl)-3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

A mixture of Intermediate 17 (225mg, 0.65mmol), 3-methylaniline (0.165mL, 0.78mmol), caesium carbonate (297mg, 0.91mmol), BINAP (41mg, 0.065mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (30mg, 0.0325mmol) in toluene (5mL) was heated at 100 °C under N_2 for 18h. The mixture was partitioned between DCM (100mL) and water (50mL). The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 5 to 10% EtOAc in DCM) gave the title compound as a pale brown solid (63mg, 26%). δH (DMSO-d6) 9.04 (1H, br s), 7.77 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.23-7.16 (4H, m), 7.02-6.98 (1H, m), 6.77-6.74

(2H, m), 6.68-6.66 (1H, m), 6.37 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.21 (3H, s), 2.08 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.72 minutes, 372.0 $(M+H)^+$

Example 27

7-(4-Methylphenyl)-3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

Sodium hydroxide (0.30mL of a 0.25M aq. solution, 0.075mmol) was added to Example 26 (56mg, 0.15mmol) in ethanol (4mL) and the mixture heated at reflux for 1h. The mixture was concentrated *in vacuo*, the residue suspended in water, acidified with 1M HCl aq, and the solid filtered off and dried to give the title compound (40mg, 68%). δH(DMSO-d6) 8.93 (1H, br s), 7.44-7.37 (4H, m), 7.30 (2H, br s), 7.29 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.14 (1H, t, *J* 7.6Hz), 6.78-6.71 (3H, m), 6.39 (1H, d, *J* 9.6Hz), 2.42 (3H, s), 2.25 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.29 minutes, 390.0 $(M+H)^+$

Example 28

7-Cyclopropyl-3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

Prepared from Intermediate 21 and 4-fluoro-3-methylaniline by the method of Example 21. Light yellow solid. δH ($CDCl_3$) 7.19 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.97-6.84 (3H, m), 6.51 (1H, br s), 6.35 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.08-3.02 (1H, m), 2.25 (3H, s), 1.32-1.23 (2H, m), 1.14-1.07 (2H, m). LCMS (ES^+) RT 3.385 minutes, 339.9 $(M+H)^+$

Example 29

7-Cyclopropyl-3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

Prepared from Example 28 by the method of Example 22. Light yellow solid. δH ($CDCl_3$) 9.0-8.8 (1H, br s), 7.01 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.98-6.84 (3H, m), 6.23 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.51 (2H, br s), 3.07-3.03 (1H, m), 2.22 (3H, s), 1.30-1.23 (2H, m), 1.15-1.12 (2H, m). LCMS (ES^+) RT 3.009 minutes, 358.0 $(M+H)^+$

Example 30

7-Cyclopropyl-3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

Prepared from Intermediate 21 and m-toluidine by the method of Example 21. Light yellow solid. δH ($CDCl_3$) 7.25 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.20-7.16 (1H, m), 6.04 (1H, d, *J* 7.6Hz), 7.82-7.80 (2H, m), 6.67 (1H, s), 6.33 (1H, d, *J* 9.6Hz), 3.07-3.02 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.32-1.17 (2H, m), 1.14-1.07 (2H, m). LCMS (ES^+) RT 3.336 minutes, 321.9 $(M+H)^+$

Example 31

7-Cyclopropyl-3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

Prepared from Intermediate 30 by the method of Example 22. Light yellow solid. δH ($CDCl_3$) 8.65 (1H, br s), 7.25-7.11 (2H, m), 6.88 (1H, d, *J* 7.5Hz), 6.83-6.80 (2H, m), 6.24 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.68 (2H, br s), 3.08-3.05 (1H, m), 2.3 (3H, s), 1.34-1.23 (2H, m), 1.15-1.13 (2H, m). LCMS (ES^+) RT 2.888 minutes, 340.0 $(M+H)^+$

Example 32

3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-7-(2-methylphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

Prepared from Intermediate 24 and 4-fluoro-3-methyl aniline by the method of Example 21. δH ($CDCl_3$) 7.52-7.38 (4H, m), 7.28-7.26 (1H, m), 7.03-6.90 (3H, m), 6.50 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.27 (1H, s), 2.29 (3H, s), 2.14 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.641 minutes, 389.9 $(M+H)^+$

Example 33

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-(2-methylphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carbonitrile

Prepared from Intermediate 24 and 2,4-difluoroaniline by the method of Example 21. δH ($CDCl_3$) 7.5-7.34 (4H, m), 7.26-7.24 (1H, m), 7.2-7.14 (1H, m), 7.0-6.88 (2H, m), 6.57 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.36 (1H, br s), 2.14 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.464 minutes, 394.0 $(M+H)^+$

Example 34

7-(2-Methylphenyl)-3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

Prepared from Intermediate 25 by the method of Example 22. δH ($CDCl_3$) 7.48-7.36 (3H, m), 7.26-7.18 (3H, m), 6.95-6.89 (3H, m), 6.36 (1H, d, *J* 9.8Hz), 5.48 (2H, br s), 2.34 (3H, s), 2.13 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.24 minutes, 390.0 $(M+H)^+$

Example 35

3-[(4-Fluoro-3-methylphenyl)amino]-7-(2-methylphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

Prepared from Example 32 by the method of Example 22. δH ($CDCl_3$) 7.48-7.37 (3H, m), 7.27-7.26 (1H, m), 7.13 (1H, d, *J* 9.8Hz), 7.0-6.91 (3H, m), 6.36 (1H, d, *J* 9.8Hz), 5.39 (2H, br s), 2.27 (3H, s), 2.13 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.29 minutes, 408.0 $(M+H)^+$

Example 36

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-(2-methylphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

Prepared from Example 33 by the method of Example 22. δH (DMSO-d6) 9.27 (1H, s), 7.59-7.40 (7H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 7.18-7.06 (2H, m), 6.48 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.55 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.16 minutes, 412.0 $(M+H)^+$

Example 37

Ethyl 3-anilino-7-(1H-indol-5-yl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From intermediate 26 and aniline by the method of Example 1. Pale yellow solid. δH ($CDCl_3$) 8.70 (1H, br s), 8.56 (1H, br s), 7.56 (1H, br s), 7.41-7.26 (3H, m), 7.21-7.09 (5H, m), 7.01 (1H, dd, *J* 8.5, 2.0Hz), 6.53 (1H, br s), 6.32 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.15 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.18 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.77 minutes, 430 $(M+H)^+$.

Example 38

3-Anilino-7-(1H-indol-5-yl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

A mixture of Example 37 (200mg) and liquid ammonia (5mL) in ethoxyethanol (10mL) was heated in a sealed vessel at 80 °C at 400 p.s.i. for 48h. The solvent was removed *in vacuo* and purification by column chromatography (silica, 10% to 40% EtOAc in DCM) gave the title compound (42mg). δH ($CDCl_3$) 9.00 (1H, br s), 8.85 (1H, br s), 7.57 (1H, s), 7.37 (1H, d, *J* 8.5Hz), 7.30-7.24 (2H, m), 7.20-7.18 (2H, m), 7.16 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.18-6.98 (3H, m), 6.52 (1H, br s), 6.33 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.20 (2H, br s). LCMS (ES^+) RT 3.77 minutes, 430 $(M+H)^+$. LCMS (ES^+) RT 2.93 minutes, 401 $(M+H)^+$.

Example 39

Ethyl 3-[(2-cyanophenyl)amino]-7-(1H-indol-5-yl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From intermediate 26 and 2-cyanoaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.96 (1H, br s), 8.67 (1H, br s), 7.89-7.74 (2H, m), 7.72-7.56 (2H, m), 7.48-7.44 (2H, m), 7.31-7.27 (3H, m), 6.79 (1H, br s), 6.66 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.41 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.42 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.53 minutes, 455 $(M+H)^+$.

Example 40

3-[(2-Cyanophenyl)amino]-7-(1H-indol-5-yl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 39 by the method of Example 38. δH (DMSO-d6) 11.21 (1H, br s), 9.33 (1H, m), 7.51-7.49 (1H, m), 7.44 (1H, d, *J* 1.8Hz), 7.38 (1H, d, *J* 8.5Hz), 7.28-7.19 (4H, m), 7.10 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.87 (1H, dd, *J* 8.6, 2.0Hz), 6.85-6.73 (1H, m), 6.72-6.63 (1H, m), 6.33 (1H, m), 6.20 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (ES^+) RT 2.89 minutes, 426 $(M+H)^+$.

Example 41

Ethyl 3-[(2-cyanophenyl)amino]-7-[1-(methylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 27 and 2-cyanoaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.73 (1H, br s), 8.08 (1H, d, *J* 8.7Hz), 7.64 (1H, s), 7.60 (1H, d, *J* 7.7Hz), 7.53 (1H, d, *J* 3.8Hz), 7.44 (1H, t, *J* 7.9Hz), 7.32 (1H, dd, *J* 8.7, 1.8Hz), 7.19 (1H, d, *J* 2.4Hz), 7.09-7.04 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.74 (1H, d, *J* 3.6Hz), 6.42 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.21 (2H, q, *J* 7.2Hz), 3.15 (3H, s), 1.22 (3H, t, *J* 7.2Hz). LCMS (ES^+) RT 3.68 minutes, 533 $(M+H)^+$.

Example 42

Ethyl 3-[(2-cyanophenyl)amino]-7-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 28 and 2-cyanoaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.73 (1H, br s), 7.58-7.55 (2H, m), 7.47-7.41 (2H, m), 7.18 (1H, d, *J* 1.7Hz), 7.13-7.11 (2H, m), 7.07-7.04 (2H, m), 6.52 (1H, d, *J* 2.4Hz), 6.42 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.19 (2H, q, *J* 7.1Hz), 3.80 (3H, s), 1.19 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.83 minutes, 469 $(M+H)^+$.

Example 43

3-Anilino-7-(cyclopropylmethyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

A mixture of Intermediate 30 (225mg, 0.73mmol), aniline (0.082mL, 0.9mmol), caesium carbonate (342mg, 1.08mmol), BINAP (47mg, 10mol%) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (34mg, 5mol%) in toluene (7mL) was heated at 105°C for 24h. The mixture was partitioned between EtOAc (75mL) and water (75mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 5%THF in DCM) gave the title compound as a pale yellow solid (110mg, 47%). δH ($CDCl_3$) 7.29-7.25 (2H, m), 7.19 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.15-7.04 (1H, m), 7.00-6.87 (2H, m), 6.40 (1H, br s), 6.34 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.91 (2H, d, *J* 7.1Hz), 1.33-1.19 (1H, m), 0.60-0.45 (4H, m). LCMS (ES^+) 322.0 $(M+H)^+$.

Example 44

Ethyl 3-anilino-7-(cyclopropylmethyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 29 and aniline by the method of Example 1. Pale yellow solid. δH ($CDCl_3$) 8.71 (1H, br s), 7.29-7.22 (2H, m), 7.10-6.97 (4H, m), 6.18 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.27 (2H, q, *J* 7.1Hz), 3.94 (2H, d, *J* 7.2Hz), 1.40-1.33 (1H, m), 1.32 (3H, t, *J* 7.1Hz), 0.53-0.48 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.79 minutes, 369.0 $(M+H)^+$

Example 45

3-Anilino-7-(cyclopropylmethyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

A mixture of 1,1'-carbonyldiimidazole (433mg, 2.7mmol), and Intermediate 31 (650mg, 1.91mmol) in DMF (10mL) was stirred at r.t. for 30min. conc. NH_3 aq (15mL) was added and the mixture stirred for 2h then diluted with water (100mL) and extracted with EtOAc (100mL). The organic extract was washed with brine (3 x 50mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 15% to 25% EtOAc in DCM) gave the title compound as a white solid (210mg, 32%). δH ($CDCl_3$) 8.62 (1H, br s), 7.09-7.03 (2H, m), 6.90 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.88-6.82 (3H, m), 6.07 (1H, d, *J* 9.7Hz),

5.28 (2H, br s), 3.78 (2H, d, *J* 7.1Hz), 1.20-1.14 (1H, m), 0.40-0.33 (4H, m). LCMS (ES^+) 340.0 $(M+H)^+$.

Example 46

3-Anilino-7-(cyclopropylmethyl)-N-methoxy-N-methyl-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

Prepared from Intermediate 31 and N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride by the method of Example 17. Pale yellow solid δH ($CDCl_3$) 9.98 (1H, brs), 7.24-7.19 (2H, m), 7.07 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.04-7.00 (3H, m), 6.18 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.96 (2H, d, *J* 7.1Hz), 3.76 (3H, s), 3.26 (3H, s), 1.41-1.31 (1H, m), 0.54-0.50 (4H, m). LCMS (ES^+) 384.0 $(M+H)^+$.

Example 47

Ethyl 7-(cyclopropylmethyl)-3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 29 and 2,4-difluoroaniline by the method of Example 1. Pale yellow solid. δH ($CDCl_3$) 8.68 (1H, br s), 7.25-7.19 (1H, m), 7.09 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.06-6.91 (2H, m), 6.39 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.45 (2H, q, *J* 7.1Hz), 4.11 (2H, d, *J* 7.2Hz), 1.57-1.50 (1H, m), 1.49 (3H, t, *J* 7.1Hz), 0.70-0.65 (4H, m). LCMS (ES^+) 384.0 $(M+H)^+$.

Example 48

7-(Cyclopropylmethyl)-3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

7-(Cyclopropylmethyl)-3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylic acid was prepared from Example 47 by the method of Intermediate 31. The title compound was prepared from this acid by the method of Example 46. δH ($CDCl_3$) 8.72 (1H, br s), 7.02-6.94 (2H, m), 6.89-6.82 (1H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 6.26 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.46 (2H, br s), 3.94 (2H, d, *J* 7.2Hz), 1.37-1.29 (1H, m), 0.50-0.48 (4H, m). LCMS (ES^+) 376.0 $(M+H)^+$.

Example 49

7-(Cyclopropylmethyl)-3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From intermediate 30 and m-toluidine by the method of Example 1. Orange solid. δH ($CDCl_3$) 7.26-7.18 (3H, m), 6.94 (1H, d, *J* 7.6Hz), 7.84 (1H, d, *J* 8.7Hz), 6.39 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.38 (1H, s), 3.97 (2H, d, *J* 7.2Hz), 2.32 (3H, s), 1.41-1.31 (1H, m), 0.62-0.53 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.593 minutes, 335.9 $(M+H)^+$.

Example 50

7-(Cyclopropylmethyl)-3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From intermediate 30 and 4-fluoro-3-methylaniline by the method of Example 1. Yellow solid. δH ($CDCl_3$) 7.19 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.0-6.87 (3H, m), 6.42 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.36 (1H, s), 3.98 (2H, d, *J* 7.2Hz), 2.27 (3H, s), 1.42-1.32 (1H, m), 0.67-0.52 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.577 minutes, 354 $(M+H)^+$.

Example 51

3-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-(cyclopropylmethyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From intermediate 30 and 3-chloro-4-fluoroaniline by the method of Example 1. Yellow solid. δH ($CDCl_3$) 7.27-7.25 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.16-7.11 (2H, m), 6.97-6.93 (1H, m), 6.48 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.41 (1H, s), 4.0 (2H, d, *J* 7.2Hz), 1.40-1.26 (1H, m), 0.65-0.54 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.608 minutes, 374 $(M+H)^+$.

Example 52

7-(Cyclopropylmethyl)-3-[(2,4-dimethylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 30 and 2,4-dimethylaniline by the method of Example 1. Orange-yellow solid. δH ($CDCl_3$) 7.08-6.95 (4H, m), 6.34 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.08 (1H, s), 3.97 (2H, d, *J* 7.2Hz), 2.31 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.41-1.27 (1H, m), 0.62-0.51 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.626 minutes, 350.0 $(M+H)^+$.

Example 53

7-(Cyclopropylmethyl)-3-[(3,4-dimethylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 30 and 3,4-dimethylaniline by the method of Example 1. Yellow solid. δH ($CDCl_3$) 7.19 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.09 (1H, d, *J* 7.9Hz), 6.88-6.81 (2H, m), 6.38 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.31 (1H, s), 3.98 (2H, d, *J* 7.2Hz), 2.22 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.41-1.34 (1H, m), 0.63-0.53 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.693 minutes, 350.0 $(M+H)^+$.

Example 54

7-(Cyclopropylmethyl)-3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 49 by the method of Example 22. δH ($CDCl_3$) 8.76 (1H, br s), 7.20-7.14 (2H, m), 6.93-6.85 (3H, m), 6.31 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.46 (2H, br s), 4.02 (2H, d, *J* 7.1Hz), 2.37 (3H, s), 1.48-1.38 (1H, m), 0.63-0.54 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.153 minutes, 353.9 $(M+H)^+$.

Example 55

7-(Cyclopropylmethyl)-3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 50 by the method of Example 22. Yellow solid. δH ($CDCl_3$) 9.06 (1H, br s), 7.04 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.0-6.80 (3H, m), 6.29 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.34 (2H, br s), 4.0 (2H, d, *J* 7.1Hz), 2.25 (3H, s), 1.46-1.37 (1H, m), 0.63-0.54 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.207 minutes, 370.4 $(M+H)^+$.

Example 56

7-(Cyclopropylmethyl)-3-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 51 by the method of Example 22. Yellow solid. δH ($CDCl_3$) 9.06 (1H, br s), 7.14-7.06 (3H, m), 6.96-6.92 (1H, m), 6.36 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.4 (2H, br s), 4.02 (2H, d, *J* 7.1Hz), 1.45-1.37 (1H, m), 0.64-0.55 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.202 minutes, 391.9 $(M+H)^+$.

Example 57

7-(Cyclopropylmethyl)-3-[(2,4-dimethylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 52 by the method of Example 22. δH ($CDCl_3$) 9.2 (1H, br s), 7.01 (1H, s), 6.98 (2H, s), 6.89 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.25 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.33 (2H, br s), 4.03 (2H, d, *J* 7.1Hz), 2.37 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.48-1.40 (1H, m), 0.65-0.56 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.389 minutes, 368.0 $(M+H)^+$.

Example 58

7-(Cyclopropylmethyl)-3-[(3,4-dimethylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 53 by the method of Example 22. δH ($CDCl_3$) 8.9 (1H, br s), 7.10 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.05 (1H, d, *J* 8Hz), 6.87 (1H, s), 6.81 (1H, d, *J* 7.2Hz), 6.27 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.39 (2H, br s), 4.0 (2H, d, *J* 7.2Hz), 2.24 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.45-1.37 (1H, m), 0.62-0.53 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.321 minutes, 368.0 $(M+H)^+$.

Example 59

Ethyl 3-[(2-cyano-3-methylphenyl)amino]-7-(cyclopropylmethyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 29 and 2-cyano-3-methylaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.75 (1H, br s), 7.33-7.29 (1H, m), 7.17 (1H, d, *J*

9.6Hz), 6.97 (1H, d, *J* 7.5Hz), 6.85 (1H, d, *J* 8.2Hz), 6.36 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.37 (2H, q, *J* 7.1Hz), 4.03 (2H, d, *J* 7.1Hz), 2.57 (3H, s), 1.48-1.38 (4H, m), 0.63-0.55 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 4.044 minutes, 408.0 $(M+H)^+$.

Example 60

3-[(2-Cyano-3-methylphenyl)amino]-7-(cyclopropylmethyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 59 by the method of Example 38. Yellow solid. δH ($CDCl_3$) 8.4 (1H, br s), 7.30-7.22 (1H, m), 7.19 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.94 (1H, d, *J* 7.6Hz), 6.72 (1H, d, *J* 8.2Hz), 6.42 (1H, d, *J* 9.6Hz), 5.78 (2H, br s), 4.02 (2H, d, *J* 7.2Hz), 2.58 (3H, s), 1.44-1.35 (1H, m), 0.64-0.55 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.05 minutes, 378.9 $(M+H)^+$.

Example 61

3-Anilino-7-(cyclopropylmethyl)-6-oxo-N-(2-piperidin-1-ylethyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Intermediate 31 and 1-(2-aminoethyl)piperidine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 7.22-7.17 (2H, m), 7.13 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.98-6.92 (3H, m), 6.79 (1H, br s), 6.26 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.97 (2H, d, *J* 7.1Hz), 3.44-3.40 (2H, m), 2.50-2.48 (2H, m), 2.47-2.39 (4H, m), 1.54-1.51 (4H, m), 1.41-1.32 (3H, m), 0.54-0.50 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 2.42 minutes, 451 $(M+H)^+$.

Example 62

Ethyl 3-[(3-bromophenyl)amino]-7-(cyclopropylmethyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 29 and 3-bromoaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.50 (1H, br s), 7.25-6.99 (4H, m), 6.86-6.82 (1H, m), 6.15 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.16 (2H, q, *J* 7.4Hz), 3.84 (2H, d, *J* 7.2Hz), 1.86 (3H, t, *J* 7.4Hz), 1.05-0.95 (1H, m), 0.43-0.38 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 4.54 minutes, 448/449 ($^{79}Br/^{80}Br$) $(M+H)^+$.

Example 63

3-[(3-bromophenyl)amino]-7-(cyclopropylmethyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 62 by the method of Example 38. δH ($CDCl_3$) 8.72 (1H, br s), 7.14-7.05 (4H, m), 6.89-6.86 (1H, m), 6.30 (1H, d, *J* 9.6Hz), 5.57 (2H, s), 3.95 (2H, d, *J* 7.1Hz), 0.54-0.48 (5H, m). LCMS (ES^+) RT 3.202 minutes, 419 $(M+H)^+$.

Example 64

Ethyl 3-anilino-6-oxo-7-(3-thienyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

A mixture of Intermediate 34 (20mg, 0.63mmol), 3-thiophene boronic acid (161mg, 1.26mmol) and copper (II) acetate (115mg, 0.63mmol) in pyridine (0.29mL) was stirred at r.t. for 24h. More copper (II) acetate (115mg, 0.63mmol) was added and reaction continued for a further 24h. The mixture was diluted with DCM, washed with 2M HCl aq, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 20% EtOAc in hexane) gave the title compound (30mg, 12%). δH ($CDCl_3$) 8.67 (1H, br s), 7.48-7.45 (2H, m), 7.29-7.25 (2H, m), 7.10-7.05 (5H, m), 6.23 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.20 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.24 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.898 minutes, 397 $(M+H)^+$

Example 65

3-Anilino-6-oxo-7-(3-thienyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

A mixture of Example 64 (129mg), 2-ethoxyethanol and liquid ammonia was placed in a sealed pressure vessel and heated at 80 °C and 400 p.s.i. for 24h. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography (silica, 50% to 100% EtOAc in hexane) to give the title compound (20mg). δH ($CDCl_3$) 8.75 (1H, br s), 7.36-7.34 (2H, m), 7.16-7.11 (2H, m), 7.03 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.99-6.88 (4H, m), 6.17 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.47 (2H, br s). LCMS (ES^+) RT 2.927 minutes, 368 $(M+H)^+$

Example 66

Ethyl 3-[(2-cyanophenyl)amino]-6-oxo-7-(3-thienyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

A mixture of Intermediate 35 (270mg, 0.7mmol), 2-cyano aniline (122mg, 0.84mmol), caesium carbonate (319mg, 0.98mmol), BINAP (87mg, 20mol%) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (64mg, 10mol%) in toluene (1mL) was heated at reflux for 3 days. Brine was added and the mixture extracted with EtOAc. The organic extract was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 20% to 40% EtOAc in hexane) gave the title compound (120mg, 41%). δH ($CDCl_3$) 8.7 (1H, br s), 7.67 (1H, d, *J* 7.8Hz), 7.58 (2H, m), 7.50 (1H, t, *J* 7.9Hz), 7.26-7.09 (4H, m), 6.46 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.33 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.35 (3H, t, *J* 7.2Hz). LCMS (ES^+) RT 3.624 minutes, 421.9 $(M+H)^+$

Example 67

3-[(2-Cyanophenyl)amino]-6-oxo-7-(3-thienyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

A mixture of Example 66 (100mg), 2-ethoxyethanol and liquid ammonia was placed in a sealed pressure vessel and heated at 80 °C and 400 psi for 48h. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography (silica, EtOAc) to give the title compound (30mg). δH ($CDCl_3$) 7.59-7.46 (4H, m), 7.28-7.21 (3H, m), 7.20 (1H, t, *J* 2.0Hz), 7.01 (1H, d, *J* 8.3Hz), 6.49 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.55 (2H, br s). LCMS (ES^+) RT 2.845 minutes, 392.9 $(M+H)^+$

Example 68

Ethyl 3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-(3-thienyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 37 by the method of Example 64. δH ($CDCl_3$) 8.7 (1H, br s), 7.55 (1H, br s), 7.28 (1H, br s), 7.17 (1H, m), 7.07-6.99 (4H, m), 6.33 (1H,

d, *J* 9.8Hz), 4.30 (2H, q, *J* 7.2Hz), 2.29 (3H, s), 1.28 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.276 minutes, 429 $(M+H)^+$

Example 69

3-[(4-Fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-(3-thienyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 68 by the method of Example 65. White solid. δH ($CDCl_3$) 9.03 (1H, br s), 7.48-7.45 (2H, m), 7.09-7.08 (1H, m), 7.03-7.00 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.92-6.82 (3H, m), 6.27 (1H, d, *J* 9.8Hz), 5.12 (2H, br s), 2.19 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.144 minutes, 401 $(M+H)^+$

Example 70

Ethyl 3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-7-(3-thienyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 35 and 2,4-difluoroaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.64 (1H, br s), 7.65-7.62 (2H, m), 7.30-7.22 (2H, m), 7.15 (1H, d, *J* 9.8Hz), 7.09-6.94 (2H, m), 6.45 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.39 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.41 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.962 minutes, 434 $(M+H)^+$

Example 71

Ethyl 6-oxo-7-phenyl-3-(pyridin-3-ylamino)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 5 and 3-aminopyridine by method of Example 1. Pale yellow solid. δH ($CDCl_3$) 8.58 (1H, br s), 8.35-8.32 (1H, m), 8.22-8.20 (1H, m), 7.45-7.37 (3H, m), 7.25-7.16 (3H, m), 7.11-7.06 (1H, m), 6.98 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.21 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.07 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.10 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) 392.1 $(M+H)^+$.

Example 72

Ethyl 3-[(2-chloropyridin-3-yl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 5 and 3-amino-2-chloropyridine by method of Example 1. Off-white solid. δH ($CDCl_3$) 8.52 (1H, br s), 8.02 (1H, d, *J* 4.5Hz), 7.57-7.48 (3H, m), 7.34 (2H, m), 7.25-7.08 (3H, m), 6.42 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.21 (2H, q, *J* 7.0Hz), 1.23 (3H, t, *J* 7.0Hz). LCMS (ES^+) 426.0 (^{35}Cl)$(M+H)^+$.

Example 74

3-[(6-Methylpyridin-2-yl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

Phosphorous trichloride (0.175mL, 2.01mmol) was added to a solution of Intermediate 38 (500mg, 1.34mmol) in chloroform (15mL) and the mixture heated at 90 °C for 4h. The mixture was cooled, diluted with DCM, washed with water, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 10%EtOAc in DCM) gave the title compound (75mg). δH ($CDCl_3$) 7.65-7.40 (6H, m), 7.38-7.25 (2H, m), 6.75 (1H, d, *J* 7.4Hz), 6.60-6.40 (2H, m), 2.38 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.15 minutes, 359 $(M+H)^+$.

Example 75

3-[(6-Methylpyridin-2-yl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 74 by the method of Example 22. δH ($CDCl_3$) 9.00 (1H, br s), 7.65-7.45 (4H, m), 7.42-7.25 (3H, m), 6.70 (1H, d, *J* 7.4Hz), 6.54 (1H, d, *J* 8.1Hz), 6.46 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.44 (2H, br s), 2.36 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 2.18 minutes, 377 $(M+H)^+$.

Example 76

3-[(6-Chloropyridin-2-yl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

Sodium hydride (90mg, 60% in mineral oil, 2.25mmol) was added to a solution of Intermediate 11 (500mg, 1.87mmol) in DMSO. After 10min, 2,6-dichloropyridine (277mg, 1.87mmol) was added and the mixture heated at 70 °C overnight. The mixture was poured in to brine and this was then extracted

with EtOAc (x3). The organics were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 10% EtOAc in DCM) gave the title compound as a pale yellow solid (440mg, 62%). δH ($CDCl_3$) 7.58-7.41 (5H, m), 7.28-7.24 (2H, m), 7.16 (1H, br s), 6.81 (1H, d, *J* 7.6Hz), 6.57 (1H, d, *J* 8.1Hz), 6.50 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.34 minutes, 379 $(M+H)^+$.

Example 77

3-[(6-Chloropyridin-2-yl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 76 by the method of Example 22. δH ($CDCl_3$) 9.55 (1H, br s), 7.79-7.66 (4H, m), 7.61-7.58 (3H, m), 7.48 (2H, br s), 6.95 (1H, d, *J* 7.5Hz), 6.84 (1H, d, *J* 8.1Hz), 6.54 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 2.91

Example 78

Ethyl 3-[(2-cyanophenyl)amino]-7-[4-(methylthio)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 39 and 2-cyanoaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.81 (1H, br s), 7.68 (1H, br d, *J* 7.8Hz), 7.53-7.45 (3H, m), 7.36-7.32 (2H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 7.18-7.11 (2H, m), 6.48 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.32 (2H, m), 2.58 (3H, s), 1.34 (3H, m). LCMS (ES^+) RT 3.96 minutes, 462 $(M+H)^+$.

Example 79

Ethyl 3-[(2-cyanophenyl)amino]-7-[4-(methylsulfinyl)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

A mixture of Example 78 (1.0g, 2.17mmol) and m-chloroperbenzoic acid (534mg, 1eq) in DCM (50mL) was stirred at r.t. for 2h. The mixture was diluted with DCM, washed with $NaHCO_3$ aq, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 50% EtOAc in DCM) gave the title compound (850mg, 82%). δH ($CDCl_3$) 8.80 (1H, s), 8.12-7.70

(2H, m), 7.65-7.53 (3H, m), 7.50 (1H, t, *J* 7.4Hz), 7.27 (1H, d, *J* 9.8Hz), 7.17-7.09 (2H, m), 6.45 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.28 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.83 (3H, s), 1.30 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.16 minutes, 478 $(M+H)^+$.

Example 80

3-[(2-Cyanophenyl)amino]-7-[4-(methylsulfinyl)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 79 by the method of Example 38. δH (DMSO-d6) 9.32 (1H, br s), 7.85-7.75 (2H, m), 7.62-7.57 (3H, m), 7.38-7.33 (3H, m), 7.19 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.91 (1H, t, *J* 7.5Hz), 6.76 (1H, d, *J* 8.3Hz), 6.30 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.70 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 2.57 minutes, 449 $(M+H)^+$.

Example 81

Ethyl 3-anilino-7-[4-(methylthio)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 39 and aniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.79 (1H, br s), 7.47-7.19 (10H, m), 6.36 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.28 (2H, q, *J* 7.1HZ), 2.57 (3H, s), 1.32 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.268 minutes, 437 $(M+H)^+$.

Example 82

Ethyl 3-anilino-7-[4-(methylsulfinyl)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Example 81 by the method of Example 79. δH ($CDCl_3$) 8.70 (1H, s), 7.85 (1H, br s), 7.75 (1H, br s), 7.53 (2H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 7.10-7.08 (4H, m), 6.27 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.20 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.76 (3H, s), 1.24 (3H, t, *J* 6.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.325 minutes, 452.8 $(M+H)^+$.

Example 83

Ethyl 3-[(3-methylphenyl)amino]-7-[4-(methylthio)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 39 and m-toluidine by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.65 (1H, br s), 7.36-7.25 (2H, m), 7.23-7.11 (4H, m), 6.92-6.87 (3H, m), 6.27 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.18 (2H, q, *J* 7.12Hz), 2.48 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.22 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.613 minutes, 451 $(M+H)^+$.

Example 84

Ethyl 3-[(3-methylphenyl)amino]-7-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

A mixture of Example 83 (100mg, 0.22mmol) and m-chloroperbenzoic acid (54mg, 2 eq) in DCM (5mL) was stirred at r.t. overnight. The mixture was diluted with DCM, washed with $NaHCO_3$ aq, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 50% EtOAc in hexane) gave the title compound (10mg). δH ($CDCl_3$) 8.66 (1H, br s), 8.11 (2H, d, *J* 8.5Hz), 7.59 (2H, d, *J* 8.5Hz), 7.19-7.13 (2H, m), 6.94-6.89 (3H, m), 6.26 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.19 (2H, q, *J* 7.1Hz), 3.08 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.18 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.713 minutes, 483 $(M+H)^+$.

Example 85

3-[(3-Methylphenyl)amino]-7-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 84 by the method of Example 38. δH ($CDCl_3$) 8.21 (2H, d, *J* 8.6Hz), 7.70 (2H, d, *J* 8.6Hz), 7.26-7.21 (3H, m), 6.97-6.92 (3H, m), 6.40 (1H, d, *J* 9.8Hz), 3.17 (3H, s), 2.36 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 2.954 minutes, 454 $(M+H)^+$.

Example 86

Ethyl 3-anilino-6-oxo-7-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 41 and aniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.62 (1H, br s), 7.60-7.53 (4H, m), 7.37-7.25 (4H, m), 7.18-7.07 (4H, m), 6.26

(1H, d, *J* 9.8Hz), 4.19 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.63 (4H, m), 1.82 (4H, m), 1.22 (3H, t, *J* 7.09Hz). LCMS (ES^+) RT 2.479 minutes, 474 $(M+H)^+$.

Example 87

Ethyl 3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-(4-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethoxy]phenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

A mixture of Intermediate 45 (375mg, 0.68mmol), 2-methylimidazole (84mg, 1.02mmol) and caesium carbonate (332mg, 1.02mmol) in DMF (5mL) was heated at 80 °C for 18h. The mixture was partitioned between DCM and water and the aqueous phase was extracted with DCM (2 x 20mL). The combined organics were washed with water (2 x 20mL) and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 5% MeOH in DCM) gave the title compound (165mg). δH (DMSO-d6) 8.65 (1H, s), 7.43-7.30 (4H, m), 7.20-7.10 (4H, m), 6.77 (1H, d, *J* 1.2Hz), 6.40 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.40-4.34 (4H, br m), 4.17 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.47 (3H, s), 1.19 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 1.929 minutes, 551 $(M+H)^+$.

Example 88

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-(4-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethoxy]phenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 87 by the method of Example 38. δH (d_3-MeOD) 7.32-7.25 (3H, m), 7.07-6.91 (5H, m), 6.86-6.74 (2H, m), 6.34 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.31-4.25 (4H, br m), 2.36 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 2.356 minutes, 522 $(M+H)^+$.

Example 89

Ethyl 3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-7-(4-vinylphenyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 46 and 2,4-difluoroaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.5 (1H, br s), 7.6 (2H, d, *J* 2.3Hz), 7.28 (2H, d, *J* 2.4Hz), 7.23-6.68 (5H, m), 6.309 (1H, d, *J* 9.8Hz), 5.78 (1H, d, *J* 17Hz), 5.32 (1H, d, *J* 11.8Hz),

4.2 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.22 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.225 minutes, 453 $(M+H)^+$.

Example 90

Ethyl 3-anilino-6-oxo-7-(4-vinylphenyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 46 and aniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.72 (1H, br s), 7.53-7.50 (2H, m), 7.32-7.28 (4H, m), 7.13-7.05 (4H, m), 6.72 (1H, dd, *J* 17.5, 11.0Hz), 6.27 (1H, d, *J* 9.8Hz), 5.78 (1H, d, *J* 17.5Hz), 5.32 (1H, d, *J* 11.0Hz), 4.18 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.22 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.324 minutes, 417 $(M+H)^+$.

Example 91

3-Anilino-6-oxo-7-(4-vinylphenyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 90 by the method of Example 38. δH ($CDCl_3$) 8.96 (1H, br s), 7.54 (2H, d, *J* 10.5Hz), 7.29-7.03 (8H, m), 6.72 (1H, dd, *J* 17.6, 11.0Hz), 6.31 (1H, d, *J* 9.8Hz), 5.78 (1H, dd, *J* 17.6, 0.4Hz), 5.32 (1H, d, *J* 11.0Hz), 5.23 (2H, s). LCMS (ES^+) RT 3.214 minutes, 388 $(M+H)^+$.

Example 92

Ethyl 3-anilino-7-[4-(1,2-dihydroxyethyl)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

A mixture of Example 91 (134mg, 0.32mmol), 4-methylmorpholine N-oxide (113mg, 0.97mmol) and osmium tetroxide (98mg of a 2.5 wt.% solution in 2-methyl-2-propanol, 0.1mmol) in acetone/water (8:1)(10mL) and EtOAc (10mL) was stirred at r.t. overnight. Sodium sulfite solution (sat. 10mL) was added and the mixture stirred for 15min. The mixture was extracted with EtOAc (2 x 20mL) and the combined organics washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, EtOAc) gave the title compound (104mg, 72%). δH (DMSO-d6) 8.70

(1H, s), 7.54-7.49 (2H, m), 7.37-7.35 (2H, m), 7.28-7.23 (2H, m), 7.15 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.07-7.00 (3H, m), 6.31 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.35 (1H, d, *J* 4.3 Hz), 4.75 (1H, t, *J* 5.7Hz), 4.59-4.58 (1H, m), 4.08 (2H, q, *J* 7.1Hz), 4.03-4.00 (1H, m), 3.48-3.45 (1H, br m), 1.09 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.3 minutes, 451 $(M+H)^+$.

Example 93

3-Anilino-7-[4-(1,2-dihydroxyethyl)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 91 by the method of Example 92. δH ($CDCl_3$) 8.93 (1H, s), 7.56 (10H, m), 6.31 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.23 (2H, s), 4.85-4.82 (1H, m), 3.79-3.75 (1H, m), 3.66-3.59 (2H, m), 2.22 (1H, br s). LCMS (ES^+) RT 2.62 minutes, 422 $(M+H)^+$.

Example 94

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-(4-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]oxy}phenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

A mixture of Intermediate 50 (49mg, 0.1mmol) and Dowex (50X4 200) (cat. amount) in EtOH (2mL) and water (0.5mL) was heated at 50 °C overnight. The mixture was diluted with EtOH (3mL) and filtered hot. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound (33mg). δH ($CDCl_3$) 7.30 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.25-7.23 (2H, m), 7.11-7.03 (3H, m), 6.92-6.82 (2H, m), 6.49 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.10 (1H, s), 4.12-4.05 (3H, m), 3.81 (1H, dd, *J* 11.3, 3.7Hz), 3.71 (1H, dd, *J* 11.3, 5.0Hz). LCMS (ES^+) RT 2.864 minutes, 470 $(M+H)^+$.

Example 95

Ethyl 3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-(2-nitrophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

A mixture of Intermediate 51 (423mg, 1.0mmol), 2,4-difluoroaniline (0.122mL, 1.2mmol), caesium carbonate (456mg, 1.4mmol), BINAP (62mg, 10mol%) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (46mg, 5mol%) in toluene (10mL) was heated at reflux for 24h. The mixture was diluted with DCM, washed with 1M HCl aq and 10% NaOH aq, dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 0 to 2% THF in DCM) gave the title compound as a yellow gum (411mg, 87%). δH (DMSO-d6) 8.78 (1H, s), 8.42 (1H, dd, *J* 1.3, 8.1Hz), 8.14-8.10 (1H, m), 8.03-7.97 (2H, m), 7.50-7.38 (2H, m), 7.31 (1H, d, *J* 9.8Hz), 7.21-7.16 (1H, m), 6.47 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.22 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.22 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.916 minutes, 471.9 $(M+H)^+$.

Example 96

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-(2-nitrophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

CDI (211mg, 1.29mmol) was added to crude Intermediate 52 (0.86mmol) in DMF (10mL). After 90min, conc. ammonia (5mL) was added and the mixture stirred for 4h. Volatiles were removed *in vacuo* and the residue partitioned between DCM and water. The DCM layer was dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 20% EtOAc in DCM) gave the title compound as a yellow solid (218mg, 57%). δH (DMSO-d6) 9.21 (1H, s), 8.43-8.41 (1H, m), 8.15-8.11 (1H, m), 8.05-8.03 (1H, m), 8.00-7.96 (1H, m), 7.49-7.39 (3H, m), 7.36 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.14-7.08 (2H, m), 6.47 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.125 minutes, 442.8 $(M+H)^+$.

Example 97

Ethyl 3-anilino-4-methyl-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate

A mixture of Intermediate 57 (1.20g, 3.06mmol), aniline (0.334mL, 3.67mmol), caesium carbonate (1.40g, 4.28mmol), BINAP (190mg,

0.306mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (140mg, 0.153mmol) in toluene (30mL) was heated at reflux for 3 days. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between DCM and water. The organic phase was washed with 1M HCl aq, dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatograph (silica, 2% THF in DCM) gave the title compound as a yellow powder (1.15g, 77%). δH ($CDCl_3$) 8.01 (1H, s), 7.47-7.55 (3H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 6.93 (1H, t, *J* 7.4Hz), 6.80 (2H, d, *J* 7.9Hz), 6.25 (1H, s), 4.16 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.03 (3H, s), 1.19 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.04 minutes, 405 $(M+H)^+$

Example 98

3-Anilino-4-methyl-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

A mixture of Example 97 (150mg, 0.37mmol), ethoxyethanol and liquid ammonia was heated in a sealed vessel at 80°C at 400 psi for 16h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the solid recrystallised from MeOH to give the title compound as a yellow solid (92mg, 66%). δH (DMSO-d6) 8.05 (1H, s), 7.68-7.59 (3H, m), 7.53-7.51 (2H, m), 7.5 (1H, br), 7.24-7.20 (2H, m), 6.80 (1H, t, *J* 7.3Hz), 6.64 (2H, d, *J* 7.7Hz), 6.29 (1H, s), 2.22 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.074 minutes, 375.9 $(M+H)^+$

Example 99

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-sulfonamide

A mixture of Intermediate 80 (50mg), trifluoroacetic acid (2mL) and DCM (10mL) was stirred at r.t. overnight. Solvents were removed *in vacuo* and the residue azeotroped with toluene (x3). The residue was dissolved in DCM, treated with triethylamine (3mL) and the mixture concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 5% EtOAc in DCM) gave the title compound (25mg, 63%). δH ($CDCl_3$) 7.51-7.47 (3H, m), 7.33-7.29 (2H,

m), 7.07-6.98 (3H, m), 6.93-6.78 (2H, m), 6.38 (1H, d, *J* 9.2Hz), 4.87 (2H, br s). LCMS (ES^+) RT 3.17 minutes, 434 $(M+H)^+$.

Example 100

Ethyl 3-anilino-7-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 61 and aniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.85 (1H, br s), 7.42-7.30 (2H, m), 7.24-7.19 (4H, m), 6.34 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.45 (2H, q, *J* 7.1Hz), 4.41-3.98 (2H, m), 3.79-3.75 (2H, m), 3.65-3.62 (2H, m), 3.60-3.55 (2H, m), 3.47 (3H, s), 1.49 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) 417.1 $(M+H)^+$.

Example 101

Ethyl 3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 62 and 2,4-difluoroaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.45 (1H, br s), 7.05-6.99 (1H, m), 6.95 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.89-6.72 (2H, m), 6.21 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.33-4.23 (2H, m), 4.21-4.13 (1H, m), 3.89-3.74 (3H, m), 3.31-3.22 (1H, m), 1.97-1.78 (2H, m), 1.68-1.39 (4H, m), 1.32 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) 449.0 $(M+H)^+$.

Example 102

Ethyl 3-anilino-7-benzyl-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 63 and aniline by the method of Example 1. Pale yellow solid. δH ($CDCl_3$) 8.52 (1H, br s), 7.20-7.05 (7H, m), 6.98-6.88 (4H, m), 6.11 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.11 (2H, s), 4.10 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.15 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) 405 $(M+H)^+$.

Example 103

3-Anilino-7-benzyl-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From intermediate 64 by the method of Example 45. δH (DMSO-d6) 8.69 (1H, br s), 7.43 (2H, br s), 7.40-7.30 (6H, m), 7.25-7.20 (2H, m), 6.91-6.84 (3H, m), 6.45 (1H, d, *J* 9.6Hz), 5.32 (2H, s). LCMS (ES^+) 376 $(M+H)^+$.

Example 104

3-Anilino-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbohydrazide

To a stirred solution of Example 1 (200mg, 0.5mmol) in ethoxyethanol (5mL) was added hydrazine hydrate (1.5mmol). The reaction mixture was heated to 120°C for 6 h. Upon cooling the reaction mixture was poured into sat $NaHCO_3$ aq and extracted with DCM (x 2). The combined organic fractions were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (silica, 5% EtOH in DCM) gave the title compound (86mg, 46%) . δH ($CDCl_3$) 8.76 (1H, br s), 8.60 (1H, br s), 7.55-7.7 (3H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 6.9-7.0 (2H, m), 6.35 (1H, d, *J* 10Hz), 4.3 (2H, br s). LCMS (ES^+) RT 2.84 minutes, 377 $(M+H)^+$.

Example 105

Ethyl 3-anilino-7-[4-(dimethylamino)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From intermediate 65 and aniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.69 (1H, br s), 7.26 (2H, t, *J* 8.0Hz), 7.14 (2H, d, *J* 9.0Hz), 7.10-7.05 (4H, m), 6.75 (2H, d, *J* 9.0Hz), 6.26 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.17 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.96 (6H, s), 1.21 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.31 minutes, 434 $(M+H)^+$.

Example 106

3-Anilino-7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-methoxy-N-methyl-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From intermediate 66 and N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 9.92 (1H, br s), 7.26-7.13 (6H, m), 7.05-

7.01 (2H, m), 6.75 (2H, d, *J* 8.8Hz), 6.26 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.57 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.97 (6H, s). LCMS (ES^+) RT 3.77 minutes, 449 $(M+H)^+$.

Example 107

3-Anilino-7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Intermediate 66 and 1-(3-aminopropyl)imidazole by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 8.52 (1H, br s), 7.35 (1H, s), 7.24 (1H, m), 7.21-7.12 (3H, m), 7.02-6.95 (4H, m), 6.81 (1H, s), 6.74 (2H, d, *J* 9.0Hz), 6.31 (1H, d, *J* 9.6Hz), 5.89 (1H, br t, *J* 6.0Hz), 3.86 (2H, t, *J* 6.4Hz), 3.23 (2H, q, *J* 6.3Hz), 2.96 (6H, s), 1.93-1.89 (2H, m). LCMS (ES^+) RT 2.39 minutes, 513 $(M+H)^+$.

Example 108

3-Anilino-7-[4-(dimethylamino)phenyl]-6-oxo-N-(2-piperidin-1-ylethyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Intermediate 66 and 1-(2-aminoethyl)piperidine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 8.63 (1H, br s), 7.23-7.14 (5H, m), 6.97-6.94 (3H, m), 6.76-6.73 (2H, m), 6.43 (1H, br s), 6.31 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.33 (2H, q, *J* 5.7Hz), 2.96 (6H, s), 2.39 (2H, t, *J* 4.9Hz), 2.35-2.22 (4H, m), 1.53-1.43 (4H, m), 1.29-1.28 (2H, m). LCMS (ES^+) RT 2.44 minutes, 516 $(M+H)^+$.

Example 109

3-Anilino-N,N-dimethyl-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 14 and dimethylamine hydrochloride by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 8.45 (1H, br), 7.55-7.46 (3H, m), 7.36-7.30 (3H, m), 7.23-7.18 (2H, m), 6.95-6.92 (3H, m), 6.36 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.98 (6H, s). LCMS (ES^+) RT 3.18 minutes, 390 $(M+H)^+$.

Example 110

3-Anilino-N,N-diethyl-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 14 and diethylamine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 7.55-7.45 (3H, m), 7.37-7.30 (3H, m), 7.23-7.18 (2H, m), 6.94-6.91 (3H, m), 6.37 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.38 (4H, q, *J* 7.1Hz), 1.05 (6H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.49 minutes, 418 $(M+H)^+$.

Example 111

3-Anilino-N-methoxy-N-methyl-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 14 and N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 9.93 (1H, br s), 7.54-7.44 (3H, m), 7.35-7.32 (2H, m), 7.27-7.23 (2H, m), 7.16 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.07-7.02 (3H, m), 6.27 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.54 (3H, s), 3.19 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.64 minutes, 376 $(M+H)^+$.

Example 112

3-Anilino-N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 14 and 1-(3-aminopropyl)-4-methylpiperazine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 9.21 (1H, br s), 7.55-7.45 (3H, m), 7.38-7.30 (2H, m), 7.27-7.17 (3H, m), 7.01-6.98 (3H, m), 6.33 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.39-3.35 (2H, m), 2.50-2.05 (10H, m), 2.07 (3H, s), 1.64-1.60 (2H, m). LCMS (ES^+) RT 2.26 minutes, 502 $(M+H)^+$.

Example 113

3-Anilino-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 14 and 1-(3-aminopropyl)imidazole by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 8.51 (1H, br s), 7.56-7.39 (3H, m), 7.34-7.30 (3H, m), 7.26-

7.18 (3H, m), 7.02-6.96 (3H, m), 6.92 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.31 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.14 (1H, m), 3.85 (2H, t, *J* 6.8Hz), 3.22 (2H, q, *J* 6.3Hz), 1.90 (2H, m). LCMS (ES^+) RT 2.36 minutes, 470 $(M+H)^+$.

Example 114

3-Anilino-N-[2-(diethylamino)ethyl]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 14 and N,N-diethylethylenediamine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 8.72 (1H, br s), 7.58-7.47 (3H, m), 7.36-7.33 (2H, m), 7.25-7.19 (3H, m), 7.01-6.94 (3H, m), 6.33 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.42-6.28 (1H, br s), 3.31-3.27 (2H, m), 2.50-2.40 (6H, m), 0.88 (6H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 2.40 minutes, 461 $(M+H)^+$.

Example 115

3-Anilino-N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-methyl-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 14 and N,N-diethyl-N'-methylethylenediamine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 8.35 (1H, br s), 7.47-7.38 (3H, m), 7.28-7.25 (2H, m), 7.20 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.15-7.12 (2H, m), 6.88-6.85 (3H, m), 6.28 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.38 (2H, t, *J* 7.0Hz), 2.92 (3H, s), 2.44 (2H, t, *J* 7.0Hz), 2.39-2.33 (4H, m), 0.81 (6H, m). LCMS (ES^+) RT 2.35 minutes, 475 $(M+H)^+$.

Example 116

3-Anilino-N-methyl-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 14 and methylamine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 8.73 (1H, br s), 7.54-7.45 (3H, m), 7.35-7.31 (2H, m), 7.26-7.18 (3H, m), 7.03-6.97 (3H, m), 6.31 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.57-5.54 (1H, br m), 2.78 (3H, d, *J* 4.8Hz). LCMS (ES^+) RT 3.22 minutes, 376 $(M+H)^+$.

Example 117

3-Anilino-N-ethyl-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 14 and ethylamine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 8.84 (1H, br s), 7.56-7.47 (3H, m), 7.36-7.33 (2H, m), 7.26-7.19 (3H, m), 7.02-6.99 (3H, m), 6.33 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.40 (1H, m), 3.28 (2H, m), 1.07 (3H, t, *J* 7.3Hz). LCMS (ES^+) RT 3.39 minutes, 390 $(M+H)^+$.

Example 118

3-Anilino-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 14 and 4-(2-aminoethyl)morpholine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 8.47 (1H, br s), 7.56-7.49 (3H, m), 7.37-7.35 (2H, m), 7.25-7.17 (3H, m), 7.01-6.91 (3H, m), 6.35 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.37-6.33 (1H, br m), 3.55-3.53 (4H, m), 3.37-3.34 (2H, m), 2.43-2.41 (2H, m), 2.35-2.33 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 2.34 minutes, 475 $(M+H)^+$.

Example 119

3-Anilino-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 14 and N,N-dimethyl-N'-methylethylenediamine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 8.32 (1H, br s), 7.55-7.48 (3H, m), 7.37-7.34 (2H, m), 7.26 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.25-7.18 (2H, m), 6.96-6.92 (3H, m), 6.36 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.52 (2H, t, *J* 6.7Hz), 2.97 (3H, s), 2.41 (2H, t, *J* 6.7Hz), 2.19 (6H, s). LCMS (ES^+) RT 2.27 minutes, 447 $(M+H)^+$.

Example 120

3-Anilino-N-(3-morpholin-4-ylpropyl)-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 14 and 4-(3-aminopropyl)morpholine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 9.30 (1H, br s), 7.72 (1H, br s), 7.65-7.56 (3H, m),

7.46-7.43 (2H, m), 7.35-7.28 (3H, m), 7.11-7.08 (3H, m), 6.42 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.51-3.44 (6H, m), 2.52-2.44 (6H, m), 1.74-1.68 (2H, m). LCMS (ES^+) RT 2.33 minutes, 489 $(M+H)^+$.

Example 121

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-N-methoxy-N-methyl-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Intermediate 67 and N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 9.90 (1H, br s), 7.73-7.63 (3H, m), 7.51-7.47 (2H, m), 7.25-7.19 (2H, m), 7.06-6.90 (2H, m), 6.46 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.70 (3H, s), 3.36 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.67 minutes, 442 $(M+H)^+$.

Example 122

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-N-(2-piperidin-1-ylethyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Intermediate 67 and 1-(2-aminoethyl)piperidine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 8.40 (1H, s), 7.43-7.58 (3H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.13 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.82-6.98 (2H, m), 6.74 (1H, tq, *J* 1.5, 7.9Hz), 6.55 (1H, s), 6.37 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.34 (2H, q, *J* 5.8Hz), 2.22-2.44 (6H, m), 1.32-1.48 (6H, m). LCMS (ES^+) RT 2.42 minutes, 509 $(M+H)^+$.

Example 123

3-Anilino-N-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

A mixture of Example 1 and 2-amino-2-methyl-1-propanol (1.22mL, 13mmol) was heated at 150 °C for 16h. The mixture was partitioned between DCM (60mL) and 10% citric acid (75mL). The aqueous phase was extracted with DCM (20mL). The combined organics were dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 40% EtOAc in DCM) gave the title compound as a pale brown solid (45mg, 16%). δH ($CDCl_3$) 8.44 (1H, br s), 7.56-7.46 (3H, m), 7.34-7.31 (2H, m), 7.26-7.20 (3H, m), 7.03-6.96

(3H, m), 6.33 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.65 (1H, br s), 4.21-4.18 (1H, br m), 3.49 (2H, d, *J* 5.5Hz), 1.18 (6H, s). LCMS (ES^+) 434 $(M+H)^+$.

Example 124

Ethyl 3-[(3-chloro-2-cyanophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 5 and 2-amino-6-chlorobenzonitrile by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 8.96 (1H, br s), 7.63-7.53 (4H, m), 7.45-7.29 (3H, m), 7.15 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.90 (1H, d, *J* 8.3Hz), 6.44 (1H, d, *J* 9.6Hz), 4.01 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.0 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.916 minutes, 450.0 $(M+H)^+$.

Example 125

Ethyl 3-[(2-cyano-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 5 and 2-amino-6-methylbenzonitrile by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 8.91 (1H, s), 7.74-7.48 (7H, m), 7.16 (1H, d, *J* 7.6Hz), 7.03 (1H, d, *J* 8.2Hz), 6.53 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.20 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.57 (3H, s), 1.20 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.888 minutes, 430.0 $(M+H)^+$.

Example 126

Ethyl 3-[(2-cyano-5-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 5 and 2-amino-4-methylbenzonitrile by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 9.06 (1H, s), 7.86-7.78 (4H, m), 7.72-7.69 (2H, m), 7.63 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.20-7.17 (2H, m), 6.66 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.32 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.47 (3H, s), 1.31 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.914 minutes, 430.0 $(M+H)^+$.

Example 127

Ethyl 3-[(4-fluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From intermediate 5 and 4-fluoroaniline by the method of Example 1. Off-white solid. δH (DMSO-d6) 8.68 (1H, s), 7.46-7.58 (3H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.05-7.12 (5H, m), 6.30 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.05 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.06 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.98 minutes, 409 $(M+H)^+$.

Example 128

Ethyl 3-[(4-fluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From intermediate 5 and 4-amino-2-chlorobenzonitrile by the method of Example 1. Pale orange solid. δH ($CDCl_3$) 8.53 (1H, br s), 7.58-7.49 (4H, m), 7.37-7.34 (2H, m), 7.30 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.04 (1H, d, *J* 2.3Hz), 6.89 (1H, dd, *J* 8.6, 2.3Hz), 6.48 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.20 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.22 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.77 minutes, 450 $(M+H)^+$.

Example 129

Ethyl 3-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From intermediate 5 and 3-chloro-4-fluoroaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.70 (1H, s), 7.67-7.59 (3H, m), 7.44-7.41 (2H, m), 7.24-7.02 (4H, m), 6.43 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.28 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.31 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.245 minutes, 443 $(M+H)^+$.

Example 130

Ethyl 3-[(2-cyanophenyl)amino]-7-(4-fluorophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From intermediate 68 and anthranilonitrile by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.77 (1H, br s), 7.62 (1H, d, *J* 7.6Hz), 7.47 (1H, t, *J* 6.6Hz), 7.40-7.37 (2H, m), 7.28-7.21 (3H, m), 7.13-7.07 (2H, m), 6.42 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.29

(2H, q, *J* 7.0Hz), 1.28 (3H, t, *J* 7.0Hz). LCMS (ES^+) RT 3.770 minutes, 433.9 $(M+H)^+$.

Example 131

Ethyl 3-[(2-cyano-3-methylphenyl)amino]-7-(4-fluorophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 68 and 2-amino-6-methylbenzonitrile by the method of Example 1. Light yellow solid. δH ($CDCl_3$) 8.76 (1H, br s), 7.40-7.19 (6H, m), 6.97 (1H, d, *J* 7.6Hz), 6.89 (1H, d, *J* 8.2Hz), 6.4 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.26 (2H, q, *J* 7.0Hz), 2.54 (3H, s), 1.28 (3H, t, *J* 7.0Hz). LCMS (ES^+) RT 3.937 minutes, 448.0 $(M+H)^+$.

Example 132

Ethyl 3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-7-(4-fluorophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 68 and 4-fluoro-3-methylaniline by the method of Example 1. Light yellow solid. δH ($CDCl_3$) 8.76 (1H, br s), 7.38-7.35 (2H, m), 7.28-7.24 (2H, m), 7.04-6.96 (4H, m), 6.3 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.24 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.25 (3H, s), 1.28 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.298 minutes, 441.0 $(M+H)^+$.

Example 133

Ethyl 3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-7-(4-chlorophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 69 and 4-fluoro-3-methylaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.72 (1H, br s), 7.58-7.38 (2H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 6.99-6.98 (4H, m), 6.34 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.28 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.29 (3H, s), 1.32 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.57 minutes, 457 $(M+H)^+$.

Example 134

Ethyl 3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-7-(3-methylphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 70 and 4-fluoro-3-methylaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.63 (1H, br s), 7.4-7.15 (1H, m), 7.30-7.27 (1H, m), 7.18-7.10 (2H,m), 7.04-6.90 (4H, m), 6.27 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.18 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.21 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.21 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.469 minutes, 437 $(M+H)^+$.

Example 135

Ethyl 3-[(3-methylphenyl)amino]-7-(3-methylphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 70 and 3-methylaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.55 (1H, br s), 7.32-7.28 (1H, m), 7.27-7.17 (1H, m), 7.08-7.00 (4H, m), 7.88-7.75 (3H, m), 6.15 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.08 (2H, q, *J* 7.1Hz), 2.27 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.12 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 4.543 minutes, 419 $(M+H)^+$.

Example 136

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 2,4-difluoroaniline by the method of Example 1. Off-white solid. δH (DMSO-d6) 9.34 (1H, s), 8.20 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.42-7.72 (7H, m), 7.19 (1H, dq, *J* 1.1, 9.6Hz), 6.70 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (ES^+) RT 3.43 minutes, 380 $(M+H)^+$.

Example 137

3-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 3-chloro-4-fluoroaniline by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 9.30 (1H, br s), 7.87 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.55-7.48 (3H, m), 7.42-7.38 (2H, m), 7.31-7.23 (2H, m), 7.09-7.00 (1H, m), 6.51 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.578 minutes, 396 $(M+H)^+$.

Example 138

3-[(2-Methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 2-methylaniline by the method of Example 1. Orange solid. δH (DMSO-d6) 8.9 (1H, s), 8.08 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.6-7.4 (5H, m), 7.26 (1H, s), 7.25-7.15 (3H, m), 6.6 (1H, d, *J* 9.6Hz), 2.2 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.46 minutes, 358 $(M+H)^+$.

Example 139

3-[(3-Methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 3-methylaniline by the method of Example 1. Orange solid. δH (DMSO-d6) 9.2 (1H, s), 8.0 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.6-7.5 (5H, m), 7.2 (3H, m), 6.9 (1H, m), 6.6 (1H, d, *J* 9.6Hz), 2.2 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.54 minutes, 358 $(M+H)^+$.

Example 140

3-[(3,5-Dichlorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 3,5-dichloroaniline by the method of Example 1. Off-white solid. δH (DMSO-d6) 9.3 (1H, s), 7.65 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.4-7.3 (5H, m), 6.9 (1H, s), 6.8 (2H, s), 6.4 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (ES^+) RT 3.63 minutes, 412 $(M+H)^+$.

Example 141

3-[(3-Nitrophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From intermediate 9 and 3-nitroaniline by the method of Example 1. Yellow solid. δH (DMSO-d6) 9.8 (1H, s), 8.0 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.9-7.5 (9H, m), 6.6 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (ES^+) RT 3.42 minutes, 389 $(M+H)^+$.

Example 142

6-Oxo-7-phenyl-3-[[2-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From intermediate 9 and 2-(trifluoromethoxy)aniline by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 9.31 (1H, s), 8.10 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.7-7.3 (9H, m), 6.69 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.676 minutes, 427.8 $(M+H)^+$.

Example 143

3-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From intermediate 9 and 2,6-dichloroaniline by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 9.60 (1H, s), 8.32 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.71-7.46 (8H, m), 6.73 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.454 minutes, 411.8 $(M+H)^+$.

Example 144

3-[[2-(Difluoromethoxy)phenyl]amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From intermediate 9 and 2-(difluoromethoxy)aniline by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 9.15 (1H, s), 8.13 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.70-7.04 (10H, m), 6.66 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.425 minutes, 409.8 $(M+H)^+$.

Example 145

3-[(2,6-Difluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 2,6-difluoroaniline by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 8.43 (1H, s), 8.10 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.54-7.42 (5H, m), 7.31 (1H, m), 7.12 (2H, t, *J* 8.0Hz), 6.55 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.300 minutes, 380.0 $(M+H)^+$.

Example 146

3-[(4-Fluoro-2-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 2-methyl-4-fluoroaniline by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 8.99 (1H, s), 8.08 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.58-7.43 (5H, m), 7.23 (1H, dd, *J* 5.5, 8.7Hz), 7.11 (1H, dd, *J* 2.9, 9.7Hz), 7.00 (1H, dt, *J* 2.9, 8.6Hz), 6.58 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.18 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.422 minutes, 376.0 $(M+H)^+$.

Example 147

6-Oxo-7-phenyl-3-({3-[(trifluoromethyl)thio]phenyl}amino)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 3-trifluoromethylthioaniline by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 9.62 (1H, s), 8.00 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.74-7.65 (3H, m), 7.60 (2H, dt, *J* 1.7, 6.5Hz), 7.55 (1H, t, *J* 7.9Hz), 7.48 (1H, t, *J* 1.7Hz), 7.40 (2H, dt, *J* 2.4, 7.9Hz), 6.68 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.786 minutes, 444.0 $(M+H)^+$.

Example 148

3-[(3-Bromo-4-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 3-bromo-4-methylaniline by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 9.31 (1H, s), 7.91 (1H, dd, *J* 2.1, 9.7Hz), 7.61-7.52 (3H, m), 7.46 (2H, m), 7.29 (1H, d, *J* 2.1Hz), 7.24 (1H, d, *J* 8.3Hz), 7.03 (1H, dd, *J* 2.1,

8.2Hz), 6.56 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.25 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.722 minutes, 438.0 $(M+H)^+$.

Example 149

3-[(3-Bromo-2-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 3-bromo-2-methylaniline by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 9.15 (1H, s), 8.04 (1H, d,*J* 9.7Hz), 7.68-7.50 (3H, m), 7.47-7.44 (3H, m), 7.20 (1H, dd, *J* 0.9, 7.9Hz), 7.11 (1H, t, *J* 7.9Hz), 6.56 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.26 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.63 minutes, 437.9 $(M+H)^+$.

Example 150

6-oxo-7-phenyl-3-[[3-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 3-trifluoromethoxyaniline by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 9.60 (1H, s), 8.00 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.81-8.65 (3H, m), 7.61-7.59 (2H, m), 7.50 (1H, t, *J* 8.2Hz), 7.20 (1H, dd, *J* 1.5, 8.2Hz), 7.12 (1H, s), 7.04 (1H, d, *J* 8.2Hz), 6.68 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.654 minutes, 428.0 $(M+H)^+$.

Example 151

3-[[3-(Methylthio)phenyl]amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 3-(methylthio)aniline by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 9.24 (1H, s), 7.87 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.62-7.46 (3H, m), 7.42-7.39 (2H, m), 7.14 (1H, t, *J* 7.9Hz), 6.90 (1H, t, *J* 1.9Hz), 6.82-6.79 (2H, m), 6.49 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.37 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.504 minutes, 389.9 $(M+H)^+$.

Example 152

3-[(4-Fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 4-fluoro-3-methylaniline by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 9.33 (1H, s), 8.10 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.77-7.64 (3H, m), 7.59-7.56 (2H, m), 7.20-7.09 (3H, m), 6.68 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.28 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.509 minutes, 376.0 $(M+H)^+$.

Example 153

3-[(3-Ethylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 9 and 3-ethylaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 7.48-7.57 (3H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.25 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.18 (1H, t, *J* 8.6Hz), 6.93 (1H, d, *J* 7.7Hz), 6.80-6.88 (2H, m), 6.42 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.38 (1H, s), 2.56 (2H, q, *J* 7.6Hz), 1.16 (3H, t, *J* 7.6Hz). LCMS (ES^+) RT 3.69 minutes, 372 $(M+H)^+$.

Example 154

7-(4-Fluorophenyl)-3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 72 and m-toluidine by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 7.42-7.18 (6H, m), 6.94 (1H, d, *J* 7.53Hz), 6.86-6.83 (2H, m), 6.76 (1H, s), 6.46 (1H, d, *J* 9.2Hz), 2.32 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.547 minutes, 375.9 $(M+H)^+$.

Example 155

3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-(4-methoxyphenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 73 and 2,4-difluoroaniline by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 9.46 (1H, br s), 8.28 (1H, d, *J* 7.7Hz), 7.60-7.51 (4H, m), 7.33-

7.25 (3H, m), 6.77 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.00 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.430 minutes, 410 $(M+H)^+$.

Example 156

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-(4-[[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]oxy]phenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

Prepared by the same route as Example 94 with (S)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate instead of the (R) enantiomer . δH ($CDCl_3$) 7.30 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.25-7.23 (2H, m), 7.11-7.03 (3H, m), 6.92-6.82 (2H, m), 6.49 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.10 (1H, s), 4.12-4.05 (3H, m), 3.81 (1H, dd, *J* 11.3, 3.7Hz), 3.71 (1H, dd, *J* 11.3, 5.0Hz). LCMS (ES^+) RT 2.864 minutes, 470 $(M+H)^+$.

Example 157

7-(4-Acetylphenyl)-3-[(3-chlorophenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 74 and 3-chloroaniline by the method of Example 1. δH ($CDCl_3$) 8.22 (2H, d, *J* 8.7Hz), 7.57 (2H, d, *J* 8.7Hz), 7.39 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.31 (1H, t, *J* 8.0Hz), 7.13 (1H, ddd, *J* 8.0, 1.9, 0.8Hz), 7.05 (1H, t, *J* 2.1Hz), 6.95 (1H, dd, *J* 7.9, 1.8Hz), 6.57 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.49 (1H, s), 2.71 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.51 minutes, 442 $(M+Na)^+$.

Example 158

7-(2-Chlorophenyl)-3-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 14 and 4-fluoro-3-methylaniline by the method of Example 1. Light yellow solid. δH ($CDCl_3$) 7.73-7.64 (1H, m), 7.60-7.38 (3H, m), 7.32-7.26 (1H, m), 7.07-6.88 (3H, m), 6.5 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.30 (1H, s), 2.29 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.619 minutes, 409.9 $(M+H)^+$.

Example 159

7-(2-Chlorophenyl)-3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From intermediate 14 and 3-methylaniline by the method of Example 1. Off-white solid. δH ($CDCl_3$) 7.73-7.64 (1H, m), 7.60-7.40 (3H, m), 7.32 (1H, d, *J* 9.8Hz), 7.29-7.20 (1H, m), 7.05-6.85 (3H, m), 6.49 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.40 (1H, s), 2.36 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.585 minutes, 391.9 $(M+H)^+$.

Example 160

3-[(2-hydroxyphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From intermediate 5 and 2-aminophenol by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 10.02 (1H, s), 8.65 (1H, s), 7.80-7.69 (3H, m), 7.15 (1H, dd, *J* 8.1, 2.0Hz), 7.29-7.07 (4H, m), 6.93 (1H, t, *J* 7.3Hz), 6.47 (1H, dd, *J* 8.8, 1.5Hz), 4.30 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.32 (3H, t, *J* 7.1Hz).

Example 161

3-[(3-hydroxyphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From intermediate 5 and 3-aminophenol by the method of Example 1. δH (DMSO-d6) 9.62 (1H, s), 8.81 (1H, s), 7.82-7.69 (3H, m), 7.68-7.63 (2H, m), 7.45 (1H, dd, *J* 2.2, 9.8Hz), 7.27 (1H, t, *J* 8.0Hz), 6.73-6.65 (3H, m), 6.59 (1H, dd, *J* 1.0, 9.7HZ), 4.32 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.33 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.69 minutes, 377 $(M+H)^+$.

Example 162

7-(4-Fluorophenyl)-3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 154 by the method of Example 22. Yellow solid. δH ($CDCl_3$) 8.7 (1H, br s), 7.32-7.29 (2H, m), 7.19-7.08 (4H, m), 6.84 (1H, d, *J* 7.5Hz),

6.8-6.76 (2H, m), 6.26 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.64 (2H, br s), 2.24 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.163 minutes, 394 $(M+H)^+$.

Example 163

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 136 by the method of Example 22. White solid. δH (DMSO-d6) 9.1 (1H, s), 7.6-7.26 (8H, m), 7.24 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.18-7.0 (2H, m), 6.4 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.091 minutes, 397 $(M+H)^+$.

Example 164

6-Oxo-7-phenyl-3-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Intermediate 71 by the method of Example 22. δH (DMSO-d6) 9.05 (1H, s), 7.59-7.75 (5H, m), 7.40-7.53 (4H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.13 (1H, dd, *J* 1.8, 8.0Hz), 6.54 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.30 minutes, 430 $(M+H)^+$.

Example 165

3-[(3,5-Dichlorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 140 by the method of Example 22. δH (DMSO-d6) 7.73-7.40 (8H, m), 7.05 (1H, t, *J* 1.8Hz), 6.87 (2H, d, *J* 1.8Hz), 6.57 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (ES^+) RT 3.35 minutes, 430 $(M+H)^+$.

Example 166

3-[(3-Bromophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 19 by the method of Example 22. δH (DMSO-d6) 8.88 (1H, s), 7.72-7.35 (8H, m), 7.21 (1H, d, *J* 8.0Hz), 7.12-7.05 (2H, m), 6.87 (1H, dd, *J*

1.5, 7.9Hz), 6.51 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.20 minutes, 440 $(M+H)^+$.

Example 167

6-Oxo-7-phenyl-3-[[2-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 142 by the method of Example 22. δH (DMSO-d6) 8.99 (1H, s), 7.5-6.7 (12H, m), 6.26 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 3.370 minutes, 445.8 $(M+H)^+$.

Example 168

3-[[2-(Difluoromethoxy)phenyl]amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 144 by the method of Example 22. δH (DMSO-d6) 9.10 (1H, s), 8.06-7.31 (10H, m), 7.20 (1H, d, *J* 1.3, 7.7Hz), 7.08 (1H, dt, *J* 1.5, 7.7Hz), 6.96 (1H, dd, *J* 1.3, 8.0Hz), 6.50 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (ES^+) RT 3.151 minutes, 427.9 $(M+H)^+$.

Example 169

3-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 143 by the method of Example 22. δH (DMSO-d6) 10.02 (1H, s), 7.71-7.43 (8H, m), 7.30 (2H, br s), 6.67 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.36 (1H, d, *J* 9.8Hz). LCMS (ES^+) RT 3.23 minutes, 428.8 $(M+H)^+$.

Example 170

3-[(3-Methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 139 by the method of Example 22. δH (DMSO-d6) 8.92 (1H, s), 7.67-7.60 (3H, m), 7.55-7.50 (2H, m), 7.35-7.32 (3H, m), 7.15 (1H, t,*J*

7.7Hz), 6.79-6.77 (2H, m), 6.73-6.71 (1H, m), 6.42 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.26 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.191 minutes, 375.9 $(M+H)^+$.

Example 171

3-[(3-Bromo-4-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 148 by the method of Example 22. δH (DMSO-d6) 8.93 (1H, s), 7.72-7.54 (6H, m), 7.47-7.42 (2H, m), 7.35-7.08 (1H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 6.89-6.86 (1H, m), 6.51 (1H, d, *J* 9.6Hz), 2.55 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.314 minutes, 456 $(M+H)^+$.

Example 172

3-[(3-(Methylthio)phenyl]amino)-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 151 by the method of Example 22. δH (DMSO-d6) 8.95 (1H, s), 7.76-7.59 (5H, m), 7.47-7.36 (3H, m), 7.24 (1H, t, *J* 7.9Hz), 6.88 (2H, m), 6.70 (1H, dd, *J* 1.6, 7.8Hz), 6.51 (1H, d, *J* 9.6Hz), 2.55 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.140 minutes, 408.0 $(M+H)^+$.

Example 173

6-Oxo-7-phenyl-3-[(3-(trifluoromethoxy)phenyl]amino)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 150 by the method of Example 22. δH (DMSO-d6) 8.88 (1H, s), 7.61-7.47 (5H, m), 7.38-7.25 (4H, m), 6.80-6.76 (3H, m), 6.40 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (ES^+) RT 3.251 minutes, 445.9 $(M+H)^+$.

Example 174

3-[(4-Fluoro-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 152 by the method of Example 22. δH (DMSO-d6) 9.05 (1H, s), 7.72-7.57 (5H, m), 7.38-7.31 (3H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 6.99-6.96 (1H, m), 6.86-6.82 (1H, m), 6.46 (1H, d, *J* 9.6Hz), 2.92 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.317 minutes, 394.0 $(M+H)^+$.

Example 175

6-Oxo-7-phenyl-3-({3-[(trifluoromethyl)thio]phenyl}amino)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 147 by the method of Example 22. δH (DMSO-d6) 8.94 (1H, s), 7.61-7.53 (3H, m), 7.49-7.47 (2H, m), 7.35-7.25 (4H, m), 7.14-7.12 (2H, m), 7.01-6.99 (1H, m), 6.38 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (ES^+) RT 3.368 minutes, 461.9 $(M+H)^+$.

Example 176

3-[(3-Ethylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 153 by the method of Example 22. δH (DMSO-d6) 9.07 (1H, s), 7.56-7.76 (5H, m), 7.36-7.43 (3H, m), 7.23 (1H, t, *J* 7.7Hz), 6.85-6.92 (2H, m), 6.80 (1H, d, *J* 1.7Hz), 6.48 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.61 (2H, q, *J* 7.6Hz), 1.21 (3H, t, *J* 7.6Hz). LCMS (ES^+) RT 3.27 minutes, 390 $(M+H)^+$.

Example 177

7-(2-Chlorophenyl)-3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 159 by the method of Example 22. Yellow solid. δH (DMSO-d6) δH ($CDCl_3$) 8.95 (1H, s), 7.67-7.65 (1H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.24-7.20 (2H, m), 7.0-6.91 (3H, m), 6.38 (1H, d, *J* 9.8Hz), 5.27 (2H, s), 2.34 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.196 minutes, 410 $(M+H)^+$.

Example 178

3-[(2-Cyano-3-methylphenyl)amino]-7-(4-fluorophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 131 by the method of Example 38. White solid. δH ($CDCl_3$) 6.65 (1H, br s), 7.43-7.40 (2H, m), 7.39-7.25 (4H, m), 6.97 (1H, d, *J* 7.6Hz), 6.70 (1H, d, *J* 8.2Hz), 6.48 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.55 (1H, br s), 2.57 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.079 minutes, 418.9 $(M+H)^+$.

Example 179

3-[(4-Fluoro-3-methylphenyl)amino]-7-(4-fluorophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 132 by the method of Example 38. White solid. δH ($CDCl_3$) 9.1 (1H, br s), 7.4-7.34 (2H, m), 7.31-7.23 (2H, m), 7.09 (1H, d, *J* 8.6Hz), 6.98-6.88 (3H, m), 6.33 (1H, d, *J* 9.8Hz), 5.34 (2H, br s), 2.25 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.208 minutes, 411.9 $(M+H)^+$.

Example 180

3-[(2-Cyanophenyl)amino]-7-(4-fluorophenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 130 by the method of Example 38. Pale yellow solid. δH ($CDCl_3$) 8.8 (1H, s), 7.66 (1H, d, *J* 7.8Hz), 7.52-7.41 (3H, m), 7.33-7.24 (3H, m), 7.12 (1H, t, *J* 7.6Hz), 7.01 (1H, d, *J* 8.3Hz), 6.49 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.51 (2H, br s). LCMS (ES^+) RT 2.955 minutes, 405.0 $(M+H)^+$.

Example 181

3-[(2-Hydroxyphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 180 by the method of Example 38. White solid. δH (DMSO-d6) 9.67 (1H, br s), 8.95 (1H, br s), 7.60-7.40 (5H, m), 7.18-7.14 (2H, m), 6.83-6.74 (3H, m), 6.57-6.50 (1H, m), 6.29 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 2.787 minutes, 377 $(M+H)^+$.

Example 182
3-[(3-Hydroxyphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 161 by the method of Example 38. White solid. δH (DMSO-d6) 9.31 (1H, d), 8.76 (1H, s), 7.67-7.53 (3H, m), 7.50-7.47 (2H, m), 7.37-7.33 (2H, m), 6.70 (1H, t, *J* 7.9Hz), 6.40 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.34-6.28 (3H, m). LCMS (ES^+) RT 2.634 minutes, 377 $(M+H)^+$.

Example 183
3-[(2-Cyanophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 10 by the method of Example 38. White solid. δH (DMSO-d6) 9.49 (1H, s), 7.73 (1H, dd, *J* 1.2, 7.7Hz), 7.45-7.68 (8H, m), 7.34 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.08 (1H, t, *J* 6.5Hz), 6.95 (1H, d, *J* 8.3Hz), 6.44 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (ES^+) RT 2.93 minutes, 387 $(M+H)^+$.

Example 184
3-[(2-Chlorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 2 by the method of Example 38. δH ($CDCl_3$) 7.62-7.49 (2H, m), 7.36-7.32 (3H, m), 7.19 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.14-7.11 (1H, m), 6.98-6.88 (2H, m), 6.41 (1H, d, *J* 9.7Hz), 5.55 (2H, br s). LCMS (ES^+) RT 3.164 minutes, 397.9 $(M+H)^+$.

Example 185
3-[(3-Cyanophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 9 by the method of Example 38. Off-white solid. δH (DMSO-d6) 8.89 (1H, s), 7.20-7.74 (12H, m), 6.53 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (ES^+) RT 2.92 minutes, 387 $(M+H)^+$.

Example 186

3-[(2-Cyano-3-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 125 by the method of Example 38. δH (DMSO-d6) 9.57 (1H, s), 7.73-7.38 (9H, m), 7.06 (1H, d, *J* 7.5Hz), 6.82 (1H, d, *J* 8.8Hz), 6.50 (1H, d, *J* 9.6Hz), 3.34 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.052 minutes, 401 $(M+H)^+$.

Example 187

3-[(2-Cyano-5-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 126 by the method of Example 38. δH (DMSO-d6) 9.56 (1H, s), 7.74-7.54 (8H, m), 7.39 (1H, dd, *J* 2.0, 9.6Hz), 6.98 (1H, d, *J* 7.9Hz), 6.86 (1H, s), 6.51 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.33 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 2.984 minutes, 400.9 $(M+H)^+$.

Example 188

3-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Intermediate 75 by the method of Example 45. δH ($CDCl_3$) 9.60 (1H, br s), 7.57-7.50 (3H, m), 7.36-7.34 (2H, m), 7.13-7.02 (3H, m), 6.94-6.90 (1H, m), 6.37 (1H, d, *J* 9.8Hz), 5.17 (2H, br s). LCMS (ES^+) RT 3.158 minutes, 414 $(M+H)^+$.

Example 189

3-[(4-Fluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Intermediate 76 by the method of Example 45. δH (DMSO-d6) 9.00 (1H, s), 7.70-7.49 (5H, m), 7.37 (2H, s), 7.29 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.18-7.10 (2H, m), 6.95-7.03 (2H, m), 6.42 (1H, d, *J* 9.6Hz). LCMS (ES^+) RT 3.05 minutes, 380 $(M+H)^+$.

Example 190

3-[(3-Chlorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Intermediate 77 by the method of Example 45. δH (DMSO-d6) 8.98 (1H, s), 7.80-7.70 (3H, m), 7.68-7.66 (1H, m), 7.55 (1H, d, *J* 9.6Hz), 7.39-7.35 (1H, m), 7.05-7.03 (2H, m), 6.95-6.92 (1H, m), 6.60 (1H, d, *J* 9.2Hz). LCMS (ES^+) RT 3.174 minutes, 395.8 $(M+H)^+$.

Example 191

3-[(3-Methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbothioamide

Hydrogen sulfide gas was bubbled through a solution of Example 139 (680mg) in pyridine (10mL) and triethylamine (0.27mL) at 0 °C. The mixture was stirred at r.t. overnight. Volatiles were removed *in vacuo* and purification by column chromatography (silica, 50% EtOAc in DCM) gave the title compound as a yellow solid (750mg, 100%). δH (DMSO-d6) 9.40 (1H, br s), 7.85-7.70 (5H, m), 7.60 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.32 (1H, t, *J* 7.4Hz), 6.94-6.91 (2H, m), 6.83 (1H, d, *J* 8.1Hz), 6.61 (1H, d, *J* 9.7Hz), 2.42 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.445 minutes, 391 $(M+H)^+$.

Example 192

N,N-Diethyl-3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboximidamide

A solution of ethyl magnesium bromide (1M, 4.6mL, 4.6mmol) was added to diethylamine (0.43mL, 4.62mmol) in ether (25mL) at 0 °C. The mixture was heated at reflux for 5min then Example 139 (300mg, 0.84mmol) was added

and the mixture heated at reflux for 4h. Water was added and the mixture was extracted with DCM. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (reverse phase silica, 60% EtOH in water) gave the title compound. δH (DMSO-d6) 8.18 (1H, br s), 7.75-7.57 (6H, m), 7.08 (1H, t, *J* 7.8Hz), 6.87 (1H, br s), 6.71 (1H, s), 6.65 (2H, t, *J* 7.0Hz), 6.56 (1H, d, *J* 9.6Hz), 3.17 (4H, br m), 2.25 (3H, s), 0.87 (6H, br t, *J* 6.9Hz). LCMS (ES^+) RT 2.338 minutes, 430 $(M+H)^+$.

Example 193

3-[(3-Methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboximidamide

Trifluoroacetic acid (3mL) was added to a solution of Intermediate 78 (140mg) in DCM (10mL). After 2h at r.t., the volatiles were removed *in vacuo* and the residue was azeotroped with hexane. The residue was dissolved in DCM and the solution washed with $NaHCO_3$ aq, dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by prep. HPLC gave the title compound (25mg). δH (DMSO-d6) 8.11 (1H, s), 7.48-7.33 (6H, m), 6.93 (1H, t, *J* 10.1Hz), 6.84-6.47 (3H, m), 6.27 (1H, d, *J* 12.8Hz), 3.75-3.72 (3H, v br), 2.04 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 2.244 minutes, 374 $(M+H)^+$.

Example 194

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

2-Hydroxy-2-methylpropylamine (0.14g, 1.06mmol) was added to a solution of Intermediate 79 (0.200g, 0.35mmol) and diisopropylethylamine (0.220mL, 1.26mmol) in DCM (5mL) and the mixture stirred at r.t. overnight. The mixture was diluted with DCM and washed with 1M HCl aq. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 70% EtOAc in hexane) gave the title compound as a yellow solid (145mg, 88%). δH ($CDCl_3$) 8.67 (1H, s), 7.51 (3H, m), 7.19 (2H, m), 7.12 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.00 (1H, m), 6.88 (1H, m), 6.75 (1H, m), 6.37 (1H,

d, *J* 9.8Hz), 5.93 (1H, t), 3.26 (2H, s), 1.13 (6H, s). LCMS (ES^+) RT 3.184 minutes, 470 $(M+H)^+$.

Example 195

Methyl 2-[(3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridin-2-yl]carbonyl)hydrazinecarboxylate

A mixture of Intermediate 79 (200mg, 0.354mmol) and methyl hydrazinocarboxylate (96mg, 1.06mmol) in acetonitrile (5mL) was heated at 80 °C for 3 days. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography (silica, 30% to 70% EtOAc in hexane). The title compound was obtained as a white solid (55mg, 32%). δH (DMSO-d6) 9.71 (1H, br s), 9.13 (1H, br s), 7.67-7.80 (3H, m), 7.52 (2H, d), 7.36-7.42 (1H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.04 (1H, t), 6.40 (1H, d), 3.56 (3H, br s). LCMS (ES^+) RT 3.09 minutes, 472 $(M+H)^+$.

Example 196

3-[(3-Chlorophenyl)amino]-7-phenylthieno[2,3-b]pyridin-6(7H)-one

From Example 3 by the method of Example 15. δH (DMSO-d6) 8.48 (1H, s), 7.95 (1H, d, *J* 9.5Hz), 7.64-7.55 (3H, m), 7.50-7.48 (2H, m), 7.24 (1H, t, *J* 8.0Hz), 7.09-7.03 (2H, m), 6.84-6.82 (1H, m), 6.65 (1H, s), 6.53 (1H, d, *J* 9.5Hz). LCMS (ES^+) RT 3.724 minutes, 352.8 $(M+H)^+$.

Example 197

Ethyl 3-anilino-7-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

From Intermediate 81 and aniline by the method of Example 1. White solid. δH ($CDCl_3$) 8.79 (1H, br s), 7.74 (2H, d, *J* 8.5Hz), 7.40-7.36 (4H, m), 7.21-7.18 (4H, m), 6.36 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.29 (2H, q, *J* 7.1Hz), 1.68 (6H, s), 1.33 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.72 minutes, 449 $(M+H)^+$.

Example 198

Ethyl 3-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-(4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

A solution of sodium ethoxide in EtOH (1 eq.) was added to a suspension of Intermediate 85 (50mg, 0.08mmol) in EtOH/Water (8:1, 2mL). The mixture was stirred at r.t. for 2h. EtOAc (20mL) was added and the solution washed with 2M HCl (20mL), water (2 x 20mL) and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 20%EtOAc in hexane) gave the title compound (20mg). δH ($CDCl_3$) 8.53 (1H, br s), 7.30-7.27 (3H, m), 7.16-6.80 (5H, m), 6.32 (1H, d, *J* 9.8Hz), 4.21 (2H, q, *J* 7.1Hz), 3.05 (3H, s), 1.19 (3H, t, *J* 7.1Hz). LCMS (ES^+) RT 3.552 minutes, 520 $(M+H)^+$.

Example 199

3-[(4-Fluoro-3-methylphenyl)amino]-N-hydroxy-N-methyl-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Intermediate 88 and N-methylhydroxylamine hydrochloride by the method of Example 194. δH (DMSO-d6) 9.83 (1H, br s), 7.54 (3H, m), 7.45 (2H, m), 7.08 (1H, d, *J* 9.7Hz), 7.04-6.96 (2H, m), 6.84 (1H, m), 6.27 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.22 (3H, s), 2.15 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.37 minutes, 423.9 $(M+H)^+$.

Example 200

2-Acetyl-3-anilino-7-phenylthieno[2,3-*b*]pyridin-6(7*H*)-one

From Intermediate 90 and aniline by the method of Example 1. Yellow solid. δH ($CDCl_3$) 10.33 (1H, br s), 7.57-7.47 (3H, m), 7.37-7.29 (4H, m), 7.19-7.14 (3H, m), 7.00 (1H, d, *J* 9.8Hz), 6.23 (1H, d, *J* 9.8Hz), 2.20 (3H, s). LCMS (ES^+) RT 3.611 minutes, 361 $(M+H)^+$.

Example 192

N,N-Diethyl-3-[(3-methylphenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboximidamide

From Example 139 by the method of Example 192 using diethylamine instead of ethylamine. δH (DMSO-d6) 8.18 (1H, br s), 7.75-7.57 (6H, m), 7.08 (1H, t, *J* 7.8Hz), 6.87 (1H, br s), 6.71 (1H, s), 6.65 (2H, t, *J* 7.0Hz), 6.56 (1H, d, *J* 9.6Hz), 3.17 (4H, br m), 2.25 (3H, s), 0.87 (6H, br t, *J* 6.9Hz). LCMS (ES^+) RT 2.338 minutes, 430 $(M+H)^+$.

Example 201

3-Anilino-6-oxo-7-pyridin-3-yl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile

From Intermediate 92 by the method of Example 1. Yellow solid. δH ($CDCl_3$) 8.77-8.75 (1H, m), 8.65 (1H, d, *J* 1.3Hz), 7.74-7.70 (1H, m), 7.54-7.46 (1H, m), 7.40-7.23 (3H, m), 7.10 (1H, t, *J* 7.4Hz), 7.03 (2H, d, *J* 7.6Hz), 6.43 (1H, d, *J* 9.6Hz), 6.35 (1H, br s). LCMS (ES^+) RT 3.019 minutes, 345 $(M+H)^+$.

Example 202

3-Anilino-6-oxo-7-pyridin-3-yl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

From Example 201 by the method of Example 22. Off-white solid. δH (DMSO-d6) 9.07 (2H, br s), 8.90-8.89 (2H, m), 8.22-8.19 (1H, m), 7.83-7.80 (1H, m), 7.49-7.35 (4H, m), 7.07-7.04 (3H, m), 6.54 (1H, d, *J* 9.7Hz). LCMS (ES^+) RT 2.719 minutes, 363 $(M+H)^+$.

Example 203

3-Anilino-7-phenyl-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)thieno[2,3-b]pyridin-6(7H)-one

From Example 14 and pyrrolidine by the method of Example 17. Pale yellow solid. δH ($CDCl_3$) 7.56-7.46 (3H, m), 7.36-7.33 (2H, m), 7.29 (1H, d, *J* 9.7Hz),

7.22-7.17 (2H, m), 7.00-6.92 (3H, m), 6.34 (1H, d, J 9.7Hz), 3.53-3.50 (4H, m), 1.84-1.80 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.46 minutes, 416 $(M+H)^+$.

Example 204

3-Anilino-7-phenyl-2-(piperidin-1-ylcarbonyl)thieno[2,3-b]pyridin-6(7H)-one

From Example 14 and piperidine by the method of Example 17. Pale yellow solid. δH ($CDCl_3$) 7.55-7.45 (3H, m), 7.36-7.30 (3H, m), 7.22-7.16 (2H, m), 6.94-6.90 (3H, m), 6.37 (1H, d, J 9.7Hz), 3.48-3.45 (4H, m), 1.53-1.46 (2H, m), 1.45-1.40 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.53 minutes, 430 $(M+H)^+$.

Example 205

3-Anilino-2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)carbonyl]-7-phenylthieno[2,3-b]pyridin-6(7H)-one

From Example 14 and N-ethylpiperazine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 8.25 (1H, br s), 7.75-7.53 (3H, m), 7.44-7.39 (3H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 7.04-6.98 (3H, m), 6.45 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.64-3.61 (4H, m), 2.43-2.35 (6H, m), 1.06 (3H, t, *J* 7.2Hz). LCMS (ES^+) RT 2.18 minutes, 459 $(M+H)^+$.

Example 206

3-Anilino-7-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)thieno[2,3-b]pyridin-6(7H)-one

From Intermediate 66 and pyrrolidine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 9.54 (1H, br s), 7.27-7.14 (6H, m), 6.96-6.93 (2H, m), 6.75 (2H, d, *J* 9.0Hz), 6.32 (1H, d, *J* 9.6Hz), 3.53 (4H, m), 2.96 (6H, s), 1.82 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.61 minutes, 459 $(M+H)^+$.

Example 207

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-7-phenylthieno[2,3-b]pyridin-6(7H)-one

From Intermediate 67 and morpholine by the method of Example 17. δH ($CDCl_3$) 8.12 (1H, br s), 7.58-7.49 (3H, m), 7.34-7.31 (2H, m), 7.24 (1H, d, *J* 9.7Hz), 6.96-6.82 (2H, m), 6.77-6.70 (1H, m), 6.41 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.55 (8H, br s). LCMS (ES^+) RT 3.20 minutes, 468 $(M+H)^+$.

Example 208

3-[(6-Oxo-7-phenyl-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridin-3-yl]amino}benzonitrile

A mixture of Example 9 (250mg) and pyrrolidine (7mL) was heated at 110°C in a sealed tube for 18h. The mixture was diluted with DCM and washed with dil. HCl aq. The organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica, 10% EtOAc in DCM) gave the title compound as an off-white solid (112mg). δH (DMSO-d6) 9.22 (1H, s), 7.28-7.86 (10H, m), 6.68 (1H, d, *J* 9.6Hz), 3.33 (4H, m), 1.75 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.29 minutes, 441 $(M+H)^+$.

Example 209

3-[(3-Chlorophenyl)amino]-7-phenyl-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)thieno[2,3-b]pyridin-6(7H)-one

From Example 3 and pyrrolidine by the method of Example 208. Pale yellow solid. δH (DMSO-d6) 8.96 (1H, s), 7.72-7.69 (1H, m), 7.66-7.57 (2H, m), 7.53-7.51 (2H, m), 7.21 (1H, t, *J* 8.1Hz), 6.90-6.81 (3H, m), 6.52 (1H, d, *J* 9.6Hz), 3.23 (4H, br s), 1.63 (4H, br s). LCMS (ES^+) RT 3.635 minutes, 449.9 $(M+H)^+$.

Example 210

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-phenyl-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)thieno[2,3-b]pyridin-6(7H)-one

From Example 12 and pyrrolidine by the method of Example 208. Off-white solid. δH ($CDCl_3$) 9.52 (1H, s), 7.46-7.56 (3H, m), 7.37-7.31 (2H, m), 7.20-

7.12 (3H, m), 6.97 (1H, d, *J* 5.7, 9.0Hz), 6.83 (1H, ddd, *J* 2.8, 8.4, 10.8Hz), 6.72 (1H, tq, *J* 1.5, 9.0Hz), 6.36 (1H, d, *J* 9.7Hz), 3.52 (4H, m), 1.82 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.57 minutes, 452 $(M+H)^+$.

Example 211

3-[(4-Fluorophenyl)amino]-7-phenyl-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)thieno[2,3-b]pyridin-6(7H)-one

From Intermediate 76 and pyrrolidine by the method of Example 17. Off-white solid. δH (DMSO-d6) 8.7 (1H, s), 7.3 (4H, m), 7.2 (2H, m), 6.8 (2H, m), 6.7 (2H, m), 6.28 (1H, d, *J* 9.8Hz), 3.0 (4H, m), 1.42 (4H, m). LCMS (ES^+) RT 3.487 minutes, 434 $(M+H)^+$.

Example 212

3-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6-oxo-7-phenyl-N-pyrrolidin-3-yl-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

To a solution of Intermediate 93 in methanol (20mL) was added Pd(OH)2 (20% on carbon, 10mg) and the reaction stirred at r.t. under an atmosphere of hydrogen (balloon) for 4h. The reaction was filtered through a pad of celite and the filtrate concentrated *in vacuo* to give the product as a gum. The gum was re-dissolved in acetonitrile and water and freeze dried to give the title compound as an off-white solid (44mg). δH (DMSO-d6) 9.23 (1H, bs), 8.50 (1H, s), 8.20 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.68 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.17 (2H, m), 6.57 (1H, d, *J* 9.7Hz), 4.47 (1H, m), 3.25-2.75 (4H, m), 2.11 (1H, m), 1.80 (1H, m). LCMS (ES^+) RT 2.31 minutes, 467 $(M+H)^+$.

The following assays and animal models can be used to demonstrate the potency and selectivity of the compounds according to the invention. In each assay an IC50 value was determined for each test compound and represents the concentration of compound necessary to achieve 50% inhibition.

Preparation of activated human p38α for inhibitor assays.

Purification of human p38α

Human p38α, incorporating an N-terminal (His)6 tag, was expressed in baculovirus-infected High-Five™ cells (Invitrogen) according to the manufacturers instructions. The cells were harvested 72h post-infection and lysed in phosphate buffered saline (PBS) containing 1% (w/v) β-octylglucoside and Complete, EDTA-free™ protease inhibitors (Roche Molecular Biochemicals). The lysate was centrifuged at 35000xg for 30min at 4oC and the supernatant applied to a NiNTA™ column (Qiagen). Bound protein was eluted by 150mM imidazole in PBS (after a wash with 15mM imidazole in PBS) and directly applied to a HiTrap Q™ column (AP Biotech). Bound protein was eluted using a 20 column volume, 0 to 1M NaCl gradient. Fractions containing (His)6-p38 were aliquotted and stored at –70° prior to their activation.

Preparation of GST-MKK6EE-containing lysates

E. coli (BL21 pLysS) expressing the constitutively activated form of human MKK6 fused with an N-terminal glutathione–S-transferase tag (GST-MKK6EE) were harvested by centrifugation and frozen at –70°. Cells were lysed by resuspension in 1/10th the culture volume of PBS containing Complete, EDTA-free™ protease inhibitors followed by sonication on ice for 4x15 sec. Cell debris was removed by centrifugation at 35,000xg and the resultant supernatant stored in aliquots at –70°.

Activation of (His)6-p38

0.45mL of purified (His)6-p38 was incubated with 50µL of the GST-MKK6EE-containing lysate for 30min at 23° in the presence of 1mM β-glycerophosphate, 10mM $MgCl_2$ and 9mM ATP. The extent of activation was monitored by mass spectrometric detection of the doubly-phosphorylated form of (His)6-p38, which routinely comprised greater than 90% of the final

(His)6-p38 preparation. The activated (His)6-p38 was then diluted x10 in PBS and repurified using the method described above. The concentration of purified, activated (His)6-p38 was measured by UV absorbance at 280nm using A280,0.1%=1.2 and the preparation stored in aliquots at –70° prior to its use in inhibitor assays.

p38 Inhibition Assays

Inhibition of phosphorylation of biotinylated myelin basic protein (MBP)

The inhibition of p38 catalysed phosphorylation of biotinylated MBP is measured using a DELFIA based format. The assay was performed in a buffer comprising, 20mM HEPES (pH 7.4), 5mM $MgCl_2$ and 3mM DTT. For a typical IC50 determination, biotinylated MBP (2.5μM) was incubated at room temperature in a streptavidin-coated microtitre plate together with activated gst-p38 (10nM) and ATP (1μM) in the presence of a range of inhibitor concentrations (final concentration of DMSO is 2 percent). After fifteen minutes the reaction was terminated by the addition of EDTA (75mM). The microtitre plate was then washed with Tris buffered saline (TBS), prior to the addition of 100μl of anti-phospho MBP antibody (mouse) together with europium-labeled anti-mouse IgG antibody. After one hour at room temperature the plate was again washed in TBS followed by the addition of Enhancement solution (PerkinElmer Wallac). Fluorescence measurements were performed after a further fifteen minutes at room temperature.

IC50 values are determined from the plot of Log_{10} inhibitor concentration (x-axis) versus percentage inhibition of the fluorescence generated by a control sample in the absence of inhibitor (y-axis).

Purification of human Peripheral Blood Mononuclear Cells

Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated from normal healthy volunteers. Whole blood was taken by venous puncture using heparinised vacutainers (Becton Dickinson), diluted 1 in 4 in RPMI 1640 (Gibco, UK) and centrifuged at 400g for 35 min over a Ficoll-paque gradient

(Amersham-Pharmacia Biotech, UK). Cells at the interface were removed and washed once followed by a low speed spin (250g) to remove platelets. Cells were then resuspended in DMEM containing 10% FCS, penicillin 100 units ml^{-1}, streptomycin 50μg ml^{-1} and glutamine 2mM (Gibco, UK).

Inhibitor dilutions

Inhibitor stocks (20mM) were kept as a frozen solution (-20°C) in DMSO. Serial dilutions of inhibitors were performed in DMSO as 250-times concentrated stocks. Inhibitors were diluted 1 in 250 into tissue culture media, prewarmed to 37°C and transferred to plates containing PBMC. PBMC and inhibitors were incubated together for 30 mins prior to addition of LPS. Inhibitors used in whole blood assays were prepared according to a different regime. Using the same stock solution serial dilutions of inhibitors were performed in DMSO. Inhibitors were then diluted 1 in 500 straight into whole blood in a volume of 1μL. Inhibitor was incubated with whole blood for 30 mins prior to the addition of LPS.

LPS stimulation of PBMC

PBMC were resuspended at a density of $2x10^5$ cells/well in flat bottomed 96 well tissue culture treated plates. After the addition of inhibitor cells were stimulated with an optimal dose of LPS (*E coli* strain B5:055, Sigma, at a final concentration of 1μg ml^{-1}) and incubated at 37°C in 5%CO_2/95% air for 18 hours. TNF-α levels were measured from cell free supernatants by sandwich ELISA (BioSource #CHC1751).

LPS stimulation of whole blood

Whole blood was taken by venous puncture using heparinised vacutainers (Becton Dickinson), and 500μl of blood aliquoted into each well of a 24 well tissue culture treated plate. After the addition of inhibitor cells were stimulated with an optimal dose of LPS (*E coli* strain B5:055, Sigma, at a final

concentration of 1μg ml^{-1}) and incubated at 37°C without CO_2 for 18 hours. TNF-α levels were measured from cell free supernatants by sandwich ELISA (BioSource #CHC1751).

Rat LPS induced TNF release

Male Lewis rats (180-200g) are anaesthetised with isofluor and injected I.v. with LPS* in a volume of 0.5ml sterile saline. After 90minutes blood is collected into EDTA tubes for preparation of plasma samples. Plasma is stored at –70°C prior to assay for TNFα by commercial ELISA.

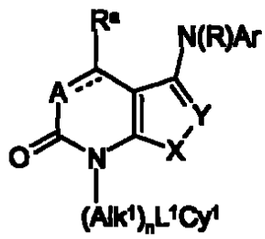
Rat CIA

Female Lewis rats (180-200g) are anaesthetised with isofluor and immunised i.d. at the base of the tail with 2x100μl of emulsion containing 4mg/ml bovine collagen II in 0.01M acetic acid and Freund's Incomplete Adjuvant at a ratio of 1:1. A polyarthritis develops with onset from about 13 days post sensitisation. The disease is mainly confined to the ankles and is quantified by plethysmometry. Results are expressed as change in paw volume over time.

In the p38 inhibitor assays described above compounds of the invention have IC_{50} values of around 1μM and below. The compounds of the invention are clearly potent inhibitors of p38 kinase, especially p38α kinase.

CLAIMS:

1. A compound of formula (1):



(1)

wherein:

the dashed line joining A and C(R^a) is present and represents a bond and A is a –N= atom or a –C(R^b)= group, or the dashed line is absent and A is a -N(R^b)-, or –C(R^b)(R^c)- group;

R^a, R^b and R^c is each independently a hydrogen atom or an optionally substituted C_{1-6}alkyl, -CN, -CO_2H, -CO_2R^1 (where R^1 is an optionally substituted alkyl group), -$CONH_2$, -$CONHR^1$ or -$CONR^1R^2$ group (where R^2 is an optionally substituted alkyl group);

R is a hydrogen atom or a straight or branched C_{1-6} alkyl group;

X is an -O-, -S- or substituted nitrogen atom or a -S(O)-, -S(O_2)- or -NH- group;

Y is a nitrogen or substituted carbon atom or a –CH= group;

n is zero or the integer 1;

Alk^1 is an optionally substituted aliphatic or heteroaliphatic chain

L^1 is a covalent bond or a linker atom or group;

Cy^1 is a hydrogen atom or an optionally substituted cycloaliphatic, polycycloaliphatic, heterocycloaliphatic, polyheterocycloaliphatic, aromatic or heteroaromatic group;

Ar is an optionally substituted aromatic or heteroaromatic group;

and the salts, solvates, hydrates and N-oxides thereof.

2. A compound according to Claim 1 wherein R is a hydrogen atom.

3. A compound according to Claim 1 or Claim 2 wherein R^a is a hydrogen atom.

4. A compound according to any one of Claims 1 to 3 wherein the dashed line joining A and $C(R^a)$ is present and A is a $-(CR^b)=$ group.

5. A compound according to Claim 4 wherein R^b is a hydrogen atom.

6. A compound according to any one of Claims 1 to 5 wherein X is an -O- or -S- atom.

7. A compound according to Claim 6 wherein X is a -S- atom.

8. A compound according to any one of Claims 1 to 7 wherein L^1 is a covalent bond.

9. A compound according to any one of Claims 1 to 8 wherein n is the integer 1 and Alk^1 is an optionally substituted C_{1-6}alkylene chain.

10. A compound according to Claim 9 wherein Alk^1 is a $-CH_2-$ or $-CH_2CH_2-$ chain.

11. A compound according to any one of Claims 1 to 8 wherein n is zero.

12. A compound according to any one of Claims 1 to 11 wherein Cy^1 is an optionally substituted cycloaliphatic, aromatic or heteroaromatic group.

13. A compound according to Claim 12 wherein Cy^1 is an optionally substituted C_{3-7}cycloalkyl group.

14. A compound according to Claim 13 wherein Cy^1 is a cyclopropyl group.

15. A compound according to Claim 12 wherein Cy^1 is an optionally substituted phenyl group.

16. A compound according to Claim 15 wherein Cy^1 is a phenyl group.

17. A compound according to Claim 15 wherein Cy^1 is a phenyl group substituted by one, two or three atoms or groups R^{10a} or $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$, where R^{10a} is a halogen atom, or an amino ($-NH_2$), substituted amino, nitro, cyano, hydroxyl (-OH), substituted hydroxyl, formyl, carboxyl ($-CO_2H$), esterified carboxyl, thiol (-SH), substituted thiol, $-COR^{11}$ [where R^{11} is an $-L^6Alk^3(R^{10a})_r$, aryl or heteroaryl group in which Alk^3 is a straight or branched C_{1-3}alkylene chain], $-CSR^{11}$, $-SO_3H$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_3R^{11}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-CONH_2$, $-CSNH_2$, $-CONHR^{11}$, $-CSNHR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-CSN(R^{11})_2$, $-N(R^{12})SO_2R^{11}$ [where R^{12} is a hydrogen atom or a straight or branched alkyl group], $-N(SO_2R^{11})_2$, $-N(R^{12})SO_2NH_2$, $-N(R^{12})SO_2NHR^{11}$, $-N(R^{12})SO_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{12})COR^{11}$, $-N(R^{12})CONH_2$, $-N(R^{12})CONHR^{11}$, $-N(R^{12})CON(R^{11})_2$, $-N(R^{12})CSNH_2$, $-N(R^{12})CSNHR^{11}$, $-N(R^{12})CSN(R^{11})_2$, $-N(R^{12})CSR^{11}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{11}$, $-C{=}NR^{12}(NR^{12})$, $-SO_2NHet^1$ [where $-NHet^1$ is an optionally substituted C_{3-7}cyclicamino group optionally containing one or more other -O- or -S- atoms or $-N(R^{12})-$, -C(O)- or -C(S)- groups], $-CONHet^1$, $-CSNHet^1$, $-N(R^{12})SO_2NHet^1$, $-N(R^{12})CONHet^1$, $-N(R^{12})CSNHet^1$, $-SO_2N(R^{12})Het$ [where -Het is an optionally substituted monocyclic C_{3-7}carbocyclic group optionally containing one or more other -O- or -S- atoms or $-N(R^{12})-$, -C(O)-, -S(O)- or $-S(O)_2-$ groups], -Het, $-CON(R^{12})Het$, $-CSN(R^{12})Het$, $-N(R^{12})CON(R^{12})Het$, $-N(R^{12})CSN(R^{12})Het$,

$-N(R^{12})SO_2N(R^{12})Het$, aryl or heteroaryl groups; L^5 is a covalent bond or a linker atom or group; Alk^5 is an optionally substituted straight or branched C_{1-6}alkylene, C_{2-6}alkenylene or C_{2-6}alkynylene chain, optionally interrupted by one, two or three –O- or -S- atoms or $–S(O)_n-$ [where n is an integer 1 or 2] or $–N(R^{12})-$ e.g. $–N(CH_3)-$ groups; and r is zero or the integer 1, 2, or 3.

18. A compound as claimed in Claim 12 wherein Cy^1 is an optionally substituted furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl or indolyl group.

19. A compound as claimed in Claim 18 wherein Cy^1 is a thienyl, pyridyl or indolyl group.

20. A compound according to Claim 18 wherein each of said Cy^1 groups is substituted by one, two or three atoms or groups R^{10a} or $–L^5Alk^5(R^{10a})$ as defined in Claim 17.

21. A compound according to any one of Claims 1 to 20 wherein Y is a group -CH= or $-C(R^{10})=$ where R^{10} is an atom or group R^{10a} or $–L^5Alk^5(R^{10a})$ as defined in Claim 17.

22. A compound according to Claim 21 wherein R^{10} is a –CN, $-X^1NH_2$, (where X^1 is a -C(O)- or $-S(O)_2-$ group), $-X^1NHR^{11}$, $-X^1N(R^{11})_2$, $-X^1NHet^1$, $-X^1N(R^{12})Het$, $-X^1N(R^{12})Alk^5Het$, $-COR^{11}$, $-C=NR^{12}(NR^{12})$ or esterified carboxyl group where R^{11}, R^{12}, $-NHet^1$, Het and Alk^3 are as defined in Claim 17.

23. A compound according to Claim 22 wherein R^{10} is a –CN, $-CONH_2$, $-CONHR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-CONHet^1$, $-CON(R^{12})Het$, $-CON(R^{12})Alk^5Het$ or esterified carboxyl group.

24. A compound according to any one of Claims 1 to 23 wherein Ar is an optionally substituted phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl or triazinyl group.

25. A compound according to Claim 24 wherein Ar is an optionally substituted phenyl group.

26. A compound according to Claim 25 wherein Ar is a phenyl group or a phenyl group substituted by one, two or three atoms or groups R^{10a} or $-L^{8}Alk^{5}(R^{10a})_r$ as defined in Claim 17.

27. A compound as described in each of the Examples herein and the salts, solvates, hydrates and N-oxides thereof.

28. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of Claims 1 to 27 together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients or diluents.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No
PCT/EP 03/02667

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D495/04 A61K31/44 A61P29/00 A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 99 64400 A (BEMIS GUY ;VERTEX PHARMA (US); COCHRAN JOHN (US); SALITURO FRANCES) 16 December 1999 (1999-12-16)	1-5,8, 11-28
Y	page 3, formulae III, IV	6,7,9,10
A	HENRY J R ET AL: "Potent inhibitors of the map kinase p38" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 23, 1 December 1998 (1998-12-01), pages 3335-3340, XP004143754 ISSN: 0960-894X tables 1,2	1-28

-/-

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
'E' earlier document but published on or after the international filing date
'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
'&' document member of the same patent family.

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 September 2003	09/10/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Steendijk, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

90

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 03/02667

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 03 033502 A (DAVIS JEREMY MARTIN ;BROOKINGS DANIEL CHRISTOPHER (GB); CELLTECH R) 24 April 2003 (2003-04-24) claim 1	1-28

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ation on patent family members

Intern Application No
PCT/ WO 03/02667

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9964400	A	16-12-1999	AU	4429799 A	30-12-1999
			EP	1277740 A1	22-01-2003
			EP	1086085 A1	28-03-2001
			JP	2002517486 T	18-06-2002
			WO	9964400 A1	16-12-1999
			US	2003149037 A1	07-08-2003
			US	2001025044 A1	27-09-2001
WO 03033502	A	24-04-2003	WO	03033502 A1	24-04-2003

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
31 de Diciembre de 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/000846 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 495/04, A64K 31/44, A61P 29/00, 37/00

(21) Numero de Solicitud Internacional: PCT/GB2003/002667

(22) Fecha de Presentación Internacional: 20 de Junio de 2002 (20.06.2002)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
0214268.5 20 de Junio de 2002 (20.06.2002) GB

(71) Solicitante *(para todos los estados designados excepto US)*: CELLTECH R & D LIMITED [GB/GB]; 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes *(solo para US)*: BROOKINGS, Daniel, Christopher[GB/GB]; Celltech R & D Limited, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB). DAVIS, Jeremy, Martin [GB/GB]; Celltech R & D Limited, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB). LANGHAM, Barry, John [GB/GB]; Celltech R & D Limited, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB).

(74) Representante Común: CELLTECH R & D LIMITED; Patents Department, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE (GB)

(81) Estados Designados (*nacional*):AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

—— *con el informe de búsqueda internacional*

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT

(54) Título: COMPUESTOS BICÍCLICOS HETEROAROMÁTICOS SUSTITUIDOS CON ARILAMINA COMO INHIBIDORES DE QUINASA P38

(57) Resumen: Se describen derivados heteroaromáticos bicíclicos de fórmula (1) donde: la línea punteada que une A y C(R^a) está presente y representa un enlace y A es un átomo -N= o un grupo -C(R^b)=, o la línea punteada está ausente y A es -N(R^b)- o –C(R^b)(R^c)-; X es un átomo de -O-, -S- o nitrógeno sustituido o un grupo -S(O)-, S(O2)- o -NH-; Y es un átomo de carbono o nitrógeno sustituido o un grupo -CH=; n es cero o el entero 1; Alk^1 es una cadena alifática o heteroalifática opcionalmente sustituida L^1 es un enlace covalente o un átomo o grupo de enlace; Cy^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo cicloalifático, policicloalifático, heterocicloalifático, poliheterocicloalifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido; Ar es un grupo heteroaromático o aromático opcionalmente sustituido; y los sustituyentes restantes están definidos en la descripción. Los compuestos son inhibidores potentes y selectivos de la quinasa p38 y son de utilidad en la profilaxis y el tratamiento de desordenes inmunes o inflamatorios.

COMPUESTOS HETEROAROMÁTICOS BICÍCLICOS ARILAMINA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE LA CINASA P38

Esta invención se relaciona con una serie de derivados heteroaromáticos bicíclicos de 5-6 anillos fusionados, con las preparaciones que los contienen, con los procesos para su preparación y con su uso en medicina.

Las respuestas inmunitarias e inflamatorias involucran a una diversidad de tipos de células con control y coordinación de las diversas interacciones que ocurren a través de ambos contactos célula-célula (p. ej. interacciones de la integrina con sus receptores) y a modo de moléculas de señalización intercelular. Hay un gran número de diferentes moléculas de señalización involucradas, incluidas las citocinas, los linfocitos, las quemocinas y los factores de crecimiento.

Las células responden a dichas moléculas de señalización intercelular por medio de los mecanismos de señalización intracelular que incluyen proteínas cinasas, fosfatasas y fosfolipasas. Hay cinco clases de proteínas cinasas de las cuales las principales son las tirosino cinasas y las serina/treonina cinasas [Hunter, T., Methods in Enzymology (Protein Kinase Classification) pág. 3, Hunter, T. y Sefton, B.M.; eds. Vol. 200, Academic Press; San Diego, 1991].

Una subclase de serina/treonina cinasas es la de las (MAP) cinasas (mitogen activating protein) de las cuales hay al menos tres familias que difieren en la secuencia y el tamaño del bucle de activación [Adams, J. L. *et al*, Progress in Medicinal Chemistry pág. 1-60, King, F. D. y Oxford, A. W.; eds. vol. 38, Elsevier Science, 2001]: (i) las cinasas reguladas extracelularmente (ERK), (ii) las cinasas c-Jun NH_2 terminales o las cinasas activadas por el estrés (JNK o SAP cinasas) y (iii) las cinasas p38 que tienen un motivo de activación treonina-glicina-tirosina (TGY). Tanto las JNK

cinasas como las p38 MAP son activadas principalmente por los estímulos de estrés que incluyen, pero no exclusivamente, las citocinas proinflamatorias p. ej. el factor de necrosis tumoral (TNF por sus siglas en inglés) e interleuquina-1 (IL-1), luz ultravioleta, endotoxina y choque químico u osmótico.

Se han descrito cuatro isoformas de p38 (p38α/β/γ/δ). La enzima humana p38α fue identificada inicialmente como un blanco de los fármacos antiinflamatorios supresores de la citocina (AISC) y las dos isoenzimas que se encontraron se denominaron inicialmente proteína-1 de unión a los AISC (CSBP-1) y CSBP-2 [Lee, J. C. *et al*, Nature (Londres) 1994, 372, 739-46]. En la actualidad la CSBP-2 es comúnmente denominada p38α y difiere de la CSBP-1 en una secuencia interna de 25 aminoácidos como resultado del empalme diferencial de dos exones que se conservan tanto en el ratón como en el ser humano [McDonnell, P. C. et al, Genomics 1995, 29, 301-2]. CSBP-1 y p38α se expresan ubicuamente y no hay ninguna diferencia entre las dos isoformas en lo que se refiere a la distribución tisular, el perfil de activación, la preferencia por el sustrato o la unión a los AISC. Una segunda isoforma es p38β la que tiene un 70 % de coincidencia con p38α. También se conoce una segunda forma de p38β denominada p38β2 y se cree que de las dos ésta es la forma principal. p38α y p38β2 se expresan en muchos tejidos diferentes. Sin embargo en los monocitos y macrófagos p38α es la actividad cinasa predominante [Lee, J. C., *ibid*; Jing, Y. *et al*, J. Biol. Chem. 1996, 271, 10.531-34; Hale, K. K. *et al*, J. Immun. 1999, 162, 4246-52]. p38γ y p38δ (también denominadas SAP cinasa-3 y SAP cinasa-4, respectivamente) tienen ~63 % y ~61 % de homología con p38α, respectivamente. p38γ se expresa predominantemente en el músculo esquelético en tanto que p38δ se encuentra en los testículos, el páncreas, la próstata, el intestino delgado y en ciertos tejidos endocrinos.

Todos los homólogos y variantes de empalme de p38 contienen un bucle de activación de 12 aminoácidos que incluye un motivo Treo-Gli-Tir. La fosforilación dual tanto de Treo-180 como de Tir-182 en el motivo TGY por una cinasa de especificidad dual en dirección hacia arriba es esencial para la activación de p38 y da como resultado un aumento >1.000 veces en la actividad específica de estas enzimas [Doza, Y. N. *et al* FEBS Lett., 1995, 364, 7.095-8.012]. Esta fosforilación dual es efectuada por MKK6 y en ciertas condiciones la enzima relacionada MKK3 [Enslen, H. *et al* J. Biol. Chem., 1998, 273, 1.741-48]. MKK3 y MKK6 pertenecen a una familia de enzimas denominadas MAPKK (mitogen activating protein kinase kinase) que son a su vez activadas por MAPKKK (mitogen activating kinase kinase kinase) conocida también como MAP3K.

Se han identificado varias MAP3K que son activadas por una amplia diversidad de estímulos incluidos el estrés ambiental, las citocinas inflamatorias y otros factores. MEKK4/MTK1 (MAP o ERK kinase kinase/MAP three kinase-1), ASK1 (apoptosis stimulated kinase) y TAK1 (TGF-β–activated kinase) son algunas de las enzimas identificadas como activadores curso arriba de las MAPKK. Se piensa que MEKK4/MTK1 es activada por varios genes similares a GADD-45 que son inducidos en respuesta a los estímulos ambientales y que eventualmente producen la activación de p38 [Takekawa, M. y Saito, H. Cell, 1998, 95, 521-30]. Se ha comprobado que TAK1 activa a MKK6 en respuesta al factor de crecimiento transformante β (TGF-β). Se cree que la activación de p38 estimulada por TNF es mediada por el reclutamiento de TRAF2 [TNF receptor associated factor] y de la proteína adaptadora de Fas, Daxx, lo que da como resultado la activación de ASK1 y subsiguientemente de p38.

Se han identificado varios sustratos de p38 incluidas otras cinasas [p. ej. MAPK activated protein kinase 2/3/5 (MAPKAP 2/3/5), p38 regulated/activated protein kinase (PRAK), MAP kinase-interacting kinase

1/2 (MNK1/2), mitogen- and stress-activated protein kinase 1 (MSK1/RLPK) y ribosomal S6 kinase-B (RSK-B)]; los factores de transcripción [p. ej. activating transcription factor 2/6 (ATF2/6), monocyte-enhancer factor-2A/C (MEF2A/C), C/EBP homologous protein (CHOP), Elk1 y Sap-1a1]; y otros sustratos [p. ej., cPLA2, p47phox].

MAPKAP K2 es activada por p38 en respuesta al estrés ambiental. Ratones que por ingeniería genética carecen de MAPKAP K2 no producen TNF en respuesta al lipopolisacárido (LPS). La producción de otras varias citocinas como IL-1, IL-6, IFN-g e IL-10 también está parcialmente inhibida [Kotlyarov, A. *et al* Nature Cell Biol. 1999, 1, 94-7]. Además, la MAPKAP K2 de las células madre embrionarias de ratones deficientes en p38α no se activa en respuesta al estrés y estas células no producen IL-6 en respuesta a IL-1 [Allen, M. *et al*, J. Exp. Med. 2000, 191, 859-69]. Estos resultados indican que MAPKAP K2 no es esencial sólo para la producción de TNF e IL-1 sino también para la señalización inducida por las citocinas. Además MAPKAP K2/3 se fosforila y de este modo regula las proteínas de choque térmico HSP 25 y HSP 27 que participan en la reorganización citoesquelética.

Se ha informado de varios inhibidores de p38 de molécula pequeña que inhiben la síntesis de IL-1 y TNF en los monocitos humanos a concentraciones en el intervalo de baja μM [Lee, J. C. *et al*, Int. J. Immunopharm. 1988, 10, 835] y presentan actividad en los modelos animales que no responden a los inhibidores de la ciclooxigenasa [Lee, J. C. et al, Annals N. Y. Acad. Sci. 1993, 696, 149]. Además se sabe que estos inhibidores de molécula pequeña disminuyen la síntesis de una amplia gama de proteínas proinflamatorias incluidas IL-6, IL-8, el factor estimulador de colonias de granulocito/macrófago (GM-CSF) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La fosforilación y la activación inducidas por TNF del PLA2 citosólico, la expresión inducida por TNF de VCAM-1 en las células endoteliales y la

síntesis de colagenasa y estromelisina estimulada por IL-1 también son inhibidas por los inhibidores de p38 de molécula pequeña [Cohen, P. Trends Cell Biol. 1997, 7, 353-61].

Una diversidad de células incluidos los monocitos y los macrófagos producen TNF y IL-1. La producción excesiva o no regulada de TNF está implicada en varias enfermedades incluidas enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pirexia, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, síndrome de choque tóxico, choque endotóxico, septicemia, choque séptico, septicemia por gramnegativos, enfermedades de resorción ósea, lesión por reperfusión, reacción injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, síndrome disneico del adulto, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, malaria cerebral, formación de tejido cicatricial, formación de queloide, fiebre y mialgias debidas a infección, como gripe, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), caquexia secundaria a infección o neoplasia maligna, SIDA o complejo relacionado con el SIDA.

Se ha involucrado la producción excesiva o no regulada de IL-1 en artritis reumatoide, osteoartritis, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, artritis psoriásica, caquexia, síndrome de Reiter, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular y otras enfermedades inflamatorias agudas o crónicas como la reacción inflamatoria inducida por endotoxina o enfermedad inflamatoria intestinal. Además se ha vinculado la IL-1 a la diabetes y las células pancreáticas β [Dinarello, C. A. J. Clinical Immunology, 1985, 5, 287-97].

IL-8 es un factor quimiotáctico producido por diversos tipos de células incluidas células endoteliales, células mononucleares, fibroblastos y queratinocitos. Tanto IL-1 como TNF y LPS inducen la producción de IL-8

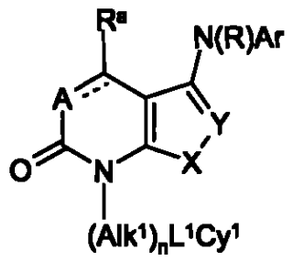
por las células endoteliales. Se ha observado *in vitro* que IL-8 tiene una cantidad de funciones que incluyen ser un quimioatrayente para los neutrófilos, los linfocitos T y los basófilos. También se ha observado que IL-8 aumenta la expresión superficial de Mac-1 (CD11b/CD18) en los neutrófilos sin síntesis proteica *de novo* lo que puede contribuir a la mayor adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales vasculares. Muchas enfermedades se caracterizan por la infiltración neutrófila masiva. La liberación de histamina por parte de los basófilos (tanto en individuos atópicos como normales) es inducida por IL-8 como lo es la liberación de enzimas lisosomales y la activación metabólica respiratoria (explosión respiratoria) por parte de los neutrófilos.

El papel principal de IL-1 y TNF junto con otras citocinas derivadas de leucocitos como mediadores inflamatorios importantes y críticos está bien documentado. Se ha observado o se esperaría que la inhibición de estas citocinas fuera beneficiosa en el control el alivio o la reducción de muchas de estas condiciones patológicas.

La posición central que ocupa p38 dentro de la cascada de moléculas de señalización que median la señalización extracelular a intracelular y su influencia sobre no sólo la producción de IL-1, TNF e IL-8 sino también sobre la síntesis y/o la acción de otras proteínas proinflamatorias (por ejemplo, IL-6, GM-CSF, COX-2, colagenasa y estromelisina) la hace un blanco atractivo para la inhibición mediante inhibidores de molécula pequeña con la expectativa de que dicha inhibición sea un mecanismo muy eficaz para regular la activación excesiva y destructiva del sistema inmunitario. Tal expectativa se apoya en las potentes y diversas actividades antiinflamatorias descritas para los inhibidores de la cinasa p38 [Adams, *ibid*; Badger, *et al*, J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 279, 1.453-61; Griswold, *et al*, Pharmacol. Comm., 1996, 7, 323-29].

Ahora hemos encontrado un grupo de compuestos que son inhibidores potentes y selectivos de la cinasa p38 (p38α, β, δ y γ) y de las isoformas y variantes de empalme de éstas, especialmente p38α, p38β y p38β2. Los compuestos son por lo tanto útiles en medicina, por ejemplo en la profilaxis y el tratamiento de los trastornos inmunitarios o inflamatorios tal como se ha descrito aquí.

Por lo tanto según un aspecto de la invención proporcionamos un compuesto de fórmula (1):



(1)

donde:

la línea discontinua que une a A y C(R^a) está presente y representa un enlace y

A es un átomo –N= o un grupo –C(R^b)=, o la línea discontinua está ausente y A es un grupo –N(R^b)-, o –C(R^b)(R^c)–;

R^a, R^b y R^c son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, –CN, –CO_2H, –CO_2R^1 (donde R^1 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido), –$CONH_2$, –$CONHR^1$ o -$CONR^1R^2$ (donde R^2 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

R es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6}alquilo lineal o ramificado;

X es un átomo de –O–, –S– o de nitrógeno sustituido o un grupo –S(O)–, -S(O_2)– o –NH–;

Y es un átomo de nitrógeno o de carbono sustituido o un grupo –CH=;

n es cero o el número entero 1;

Alk^1 es una cadena alifática o heteroalifática opcionalmente sustituida
L^1 es un enlace covalente o un átomo o grupo de unión;
Cy^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo cicloalifático, policicloalifático, heterocicloalifático, poliheterocicloalifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;
Ar es un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;
y las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de éstos.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (1) pueden tener uno o más centros quirales y existir como enantiómeros o diastereoisómeros. Se debe entender que la invención abarca a todos los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de éstos, incluidos los racematos. La fórmula (1) y las fórmulas de aquí en adelante tienen la intención de representar todos los isómeros individuales y las mezclas de éstos, a menos que se estipule o se muestre lo contrario. Además, los compuestos de fórmula (1) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($CH_2C=O$)-enol (CH=CHOH). La fórmula (1) y las fórmulas de aquí en adelante tienen la intención de representar todos los tautómeros individuales y las mezclas de éstos, a menos que se estipule lo contrario.

Según se usa en la fórmula (1) los términos "átomo de nitrógeno sustituido" y "átomo de carbono sustituido" tienen la intención de incluir grupos como aquellos en los que X es $-N(R^{10})-$ e Y es $-C(R^{10})=$ donde R^{10} es un sustituyente distinto de un átomo de hidrógeno como se define en general o en particular de aquí en adelante.

Los siguientes términos generales como se usan aquí con relación a los compuestos de la invención y los productos intermedios de ellos tienen el significado estipulado debajo a menos que específicamente se defina de otro modo.

Por lo tanto según se usa aquí el término "alquilo" ya sea que esté presente como un grupo o parte de un grupo incluye grupos C_{1-6}alquilo lineales o ramificados, por ejemplo grupos C_{1-4}alquilo como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo o t-butilo. De igual manera, los términos "alquenilo" o "alquinilo" tienen la intención de incluir los grupos C_{2-6}alquenilo o C_{2-6}alquinilo como C_{2-4}alquenilo o C_{2-4}alquinilo. Los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en estos grupos incluyen los sustituyentes opcionales que se mencionan de aquí en adelante en relación con Alk^1 cuando Alk^1 es una cadena alifática opcionalmente sustituida.

El término halógeno tiene la intención de incluir los átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo" tiene la intención de incluir los grupos alquilo que se acaban de mencionar sustituidos con uno, dos o tres de los átomos de halógeno que se acaban de describir. Entre los ejemplos particulares de dichos grupos se encuentran los grupos $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CHF_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2F$ y $-CH_2Cl$.

El término "alcoxi" como se usa aquí tiene la intención de incluir a los C_{1-6}alcoxi lineales o ramificados p. ej. C_{1-4}alcoxi como metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, i-butoxi y t-butoxi. "Haloalcoxi" como se usa aquí incluye cualquiera de esos grupos alcoxi sustituidos con uno, dos o tres átomos de halógeno como se describió antes. Entre los ejemplos particulares se encuentran los grupos $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2F$ y $-OCH_2Cl$.

Según se usa aquí el término "alquiltio" tiene la intención de incluir C_{1-6}alquiltio lineales o ramificados, p. ej. C_{1-4}alquiltio como metiltio o etiltio.

Según se usa aquí el término "alquilamino o dialquilamino" tiene la intención de incluir los grupos $-NHR^{1a}$ y $-N(R^{1a})(R^{1b})$ donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente un grupo alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o ambos junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que puede contener un heteroátomo adicional o un grupo que contiene un heteroátomo como –O– o –S– o un grupo $-N(R^{1a})-$. Entre los ejemplos particulares de dichos grupos heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos se encuentran pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y grupos N'-C_{1-6}alquil-piperazinilo opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en dichos grupos heterocicloalquilo incluyen los sustituyentes opcionales como los que se describen de aquí en adelante en relación con las cadenas alifáticas como Alk^1.

Cuando Alk^1 está presente en los compuestos de fórmula (1) como una cadena alifática opcionalmente sustituida puede ser una cadena alifática C_{1-10} opcionalmente sustituida. Entre los ejemplos particulares se encuentran las cadenas C_{1-6}alquileno, C_{2-6}alquenileno, o C_{2-6}alquinileno lineales o ramificadas opcionalmente sustituidas.

Entre los ejemplos particulares de cadenas alifáticas representadas por Alk^1 se encuentran las cadenas $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-(CH_2)_2CH_2-$, $-(CH_2)_3CH_2-$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-(CH_2)_4CH_2-$, $-(CH_2)_5CH_2-$, $-CHCH-$, $-CHCHCH_2-$, $-CH_2CHCH-$, $-CHCHCH_2CH_2-$, $-CH_2CHCHCH_2-$, $-(CH_2)_2CHCH-$, $-CC-$, $-CCCH_2-$, $-CH_2CC-$, $-CCCH_2CH_2-$, $-CH_2CCCH_2-$ o $-(CH_2)_2CCH-$ opcionalmente sustituidas.

Las cadenas heteroalifáticas representadas por Alk^1 en los compuestos de fórmula (1) incluyen las cadenas alifáticas que se acaban de describir pero las que cada una contiene además uno, dos, tres o cuatro heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos. Entre los heteroátomos o grupos particulares se encuentran los átomos o grupos L^2 donde L^2 es un átomo o grupo de unión. Cada átomo o grupo L^2 puede interrumpir el grupo alifático, o puede colocarse en su átomo de carbono terminal para conectar el grupo a un átomo o grupo contiguo. Entre los ejemplos particulares se encuentran las cadenas $-L^2CH_2-$, $-CH_2L^2-$, $-L^2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)L^2-$, $-CH_2L^2CH_2-$, $-L^2CH_2CH_2-$, $-L^2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2L^2-$, $-CH_2CH_2L^2-$, $-CH_2L^2CH_2CH_2-$, $-CH_2L^2CH_2CH_2L^2-$, $-(CH_2)_2L^2CH_2-$, $-(CH_2)_3L^2CH_2-$, $-L^2(CH_2)_2CH_2-$, $-L^2CH_2CHCH-$, $-CHCHCH_2L^2-$ y $-(CH_2)_2L^2CH_2CH_2-$ opcionalmente sustituidas.

Cuando L^2 está presente en las cadenas heteroalifáticas como un átomo o grupo de unión puede ser cualquier átomo o grupo de enlace divalente. Entre los ejemplos particulares se encuentran los átomos de –O– o –S– o los grupos –C(O)–, –C(O)O–, –OC(O)–, –C(S)–, –S(O)–, $-S(O)_2-$, $-N(R^3)-$ [donde R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado], $-N(R^3)O-$, $-N(R^3)N-$, $-CON(R^3)-$, $-OC(O)N(R^3)-$, $-CSN(R^3)-$, $-N(R^3)CO-$, $-N(R^3)C(O)O-$, $-N(R^3)CS-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-N(R^3)CON(R^3)-$, $-N(R^3)CSN(R^3)-$ o $-N(R^3)SO_2N(R^3)-$. Donde L^2 contiene dos grupos R^3 que pueden ser iguales o diferentes.

Los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en las cadenas alifáticas o heteroalifáticas representadas por Alk^1 [y, a menos que se estipule lo contrario, en los grupos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y otros grupos alifáticos o heteroalifáticos cuando aquí se mencione específicamente] incluyen uno, dos, tres o más sustituyentes donde cada sustituyente puede ser el mismo o diferente y se selecciona entre los átomos de halógeno, p. ej. átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o grupos –OH, $-CO_2H$, $-CO_2R^4$ [donde R^4 es un grupo C_{1-6}alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, y en

particular es un grupo C_{1-4}alquilo lineal o ramificado], p. ej. $-CO_2CH_3$ o $-CO_2C(CH_3)_3$, $-CONHR^4$, p. ej. $-CONHCH_3$, $-CON(R^4)_2$, p. ej. $-CON(CH_3)_2$, $-COR^4$, p. ej. $-COCH_3$, C_{1-6}alcoxi, p. ej. metoxi o etoxi, haloC_{1-6}alcoxi, p. ej. trifluorometoxi o difluorometoxi, tiol (–SH), $-S(O)R^4$, p. ej. $-S(O)CH_3$, $-S(O)_2R^4$, p. ej. $-S(O)_2CH_3$, C_{1-6}alquiltio p. ej. metiltio o etiltio, amino, $-NHR^4$, p. ej. $-NHCH_3$ o $-N(R^4)_2$, p. ej. $-N(CH_3)_2$. Cuando dos grupos R^4 están presentes en cualquiera de los sustituyentes antes mencionados estos pueden ser iguales o diferentes.

Además cuando dos grupos alquilo R^4 están presentes en cualquiera de los sustituyentes opcionales que se acaban de describir, estos grupos se pueden unir, junto con el átomo de N al que están unidos, para formar un anillo heterocíclico. Dichos anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente interrumpidos por otro heteroátomo o grupo que contenga un heteroátomo seleccionado entre los grupos –O–, –S–, $-N(R^4)-$, –C(O)– o –C(S)–. Entre los ejemplos particulares de dichos anillos heterocíclicos se encuentran los anillos piperidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo y piperazinilo.

Cuando L^1 está presente en los compuestos de fórmula (1) como un átomo o grupo de unión puede ser cualquier átomo o grupo como los descritos precedentemente en relación con los átomos y grupos de unión L^2.

Los grupos cicloalifáticos opcionalmente sustituidos representados por el grupo Cy^1 en los compuestos de la invención incluyen los grupos C_{3-10}cicloalifáticos opcionalmente sustituidos. Entre los ejemplos particulares se encuentran los grupos C_{3-10}cicloalquilo p. ej. C_{3-7}cicloalquilo o C_{3-10}cicloalquenilo, p. ej. C_{3-7}cicloalquenilo, opcionalmente sustituidos.

Los grupos heterocicloalifáticos opcionalmente sustituidos representados por el grupo Cy^1 incluyen los anillos hidrocarbonados monocíclicos de 3 a 10

miembros, saturados o parcialmente saturados, opcionalmente sustituidos, que contienen uno o más heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos, como los grupos C_{3-10}heterocicloalifáticos opcionalmente sustituidos. Entre los ejemplos particulares se encuentran los grupos C_{3-10}heterocicloalquilo, p. ej. los grupos C_{3-7}heterocicloalquilo o C_{3-10}heterocicloalquenilo, p. ej. C_{3-7}heterocicloalquenilo, opcionalmente sustituidos, en que cada uno de dichos grupos contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos L^4 en lugar de los átomos de carbono del anillo o además de éstos donde L^4 es un átomo o grupo tal como se definió previamente para L^2.

Los grupos policicloalifáticos opcionalmente sustituidos representados por el grupo Cy^1 incluyen los grupos C_{7-10}bi o tricicloalquilo o C_{7-10}bi o tricicloalquenilo opcionalmente sustituidos. Los grupos heteropolicicloalifáticos opcionalmente sustituidos representados por el grupo Cy^1 incluyen los grupos C_{7-10}bi o tricicloalquilo o C_{7-10}bi o tricicloalquenilo opcionalmente sustituidos que contienen uno, dos, tres, cuatro o más átomos o grupos L^4 en lugar de los átomos de carbono del anillo o además de éstos.

Entre los ejemplos particulares de grupos cicloalifáticos, policicloalifáticos, heterocicloalifáticos y heteropolicicloalifáticos representados por el grupo Cy^1 se encuentran los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 2-ciclobuten-1-ilo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, adamantilo, norbornilo, norbornenilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolino, p. ej. 2- o 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinona, oxazolidinilo, oxazolidinona, dioxolanilo, p. ej. 1,3-dioxolanilo, imidazolinilo, p. ej. 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, p. ej. 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, 5,6-dihidro-2(1H)-pirazinona, tetrahidropirimidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, p. ej. 2- o 4-piranilo, piperidinilo, homopiperidinilo, heptametileniminilo, piperidinona, 1,4-dioxanilo,

morfolinilo, morfolinona, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 1,3,5-tritianilo, oxazinilo, p. ej. 2H-1,3-, 6H-1,3-, 6H-1,2-, 2H-1,2- o 4H-1,4-oxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, isoxazinilo, p. ej. o- o p-isoxazinilo, oxatiazinilo, p. ej. 1,2,5 ó 1,2,6-oxatiazinilo, 1,3,5-oxadiazinilo, dihidroisotiazolilo, dihidroisotiazol-1,1-dióxido, p. ej. 2,3-dihidroisotiazol-1,1-dióxido, dihidropirazinilo y tetrahidropirazinilo, opcionalmente sustituidos.

Los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en los grupos cicloalifáticos, policicloalifáticos, heterocicloalifáticos o heteropolicicloalifáticos representados por el grupo Cy^1 incluyen uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados entre los átomos de halógeno, o C_{1-6}alquilo, p. ej. metilo o etilo, haloC_{1-6}alquilo p. ej. halometilo o haloetilo como difluorometilo o trifluorometilo, opcionalmente sustituidos con hidroxil, p. ej. $-C(OH)(CF_3)_2$, C_{1-6}alcoxi, p. ej. metoxi o etoxi, haloC_{1-6}alcoxi, p. ej. halometoxi o haloetoxi como difluorometoxi o trifluorometoxi, tiol, C_{1-6}alquiltiol, p. ej. metiltiol o etiltiol, carbonilo (=O), tiocarbonilo (=S), imino ($=NR^{4a}$) [donde R^{4a} es un grupo –OH o un grupo C_{1-6}alquilo], o grupos $-(Alk^3)_vR^5$ en los cuales Alk^3 es una cadena C_{1-3}alquileno lineal o ramificada, v es cero o el número entero 1 y R^5 es un C_{3-8}cicloalquilo, –OH, –SH, $-N(R^6)(R^7)$ [en el cual R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente sustituidos], $-OR^6$, $-SR^6$, -CN, $-NO_2$, $-CO_2R^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_3R^6$, $-OCO_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(S)R^6$, $-C(O)N(R^6)(R^7)$, $-OC(O)N(R^6)(R^7)$, $-N(R^6)C(O)R^7$, $-C(S)N(R^6)(R^7)$, $-N(R^6)C(S)R^7$, $-SO_2N(R^6)(R^7)$, $-N(R^6)SO_2R^7$, $-N(R^6)C(O)N(R^7)(R^8)$ [donde R^8 es tal como se definió para R^6], $-N(R^6)C(S)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^6)SO_2N(R^7)(R^8)$ o un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido.

Entre los ejemplos particulares de cadenas Alk^3 se encuentran las cadenas $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH(CH_3)CH_2-$.

Cuando R^5, R^6, R^7 y/o R^8 están presentes como un grupo C_{3-8}cicloalquilo pueden ser por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en dichos grupos incluyen por ejemplo uno, dos o tres sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, por ejemplo los átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o grupos hidroxi o C_{1-6}alcoxi, p. ej. metoxi, etoxi o *i*-propoxi.

Cuando los grupos R^6 y R^7 o R^7 y R^8 son ambos grupos alquilo estos grupos se pueden unir, junto con el átomo de N al que están unidos, para formar un anillo heterocíclico. Dichos anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente interrumpidos por otro heteroátomo o grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre –O–, –S–, o los grupos $-N(R^7)-$, –C(O)– o –C(S)–. Entre los ejemplos particulares de dichos anillos heterocíclicos se encuentran los anillos piperidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo y piperazinilo.

Cuando R^5 es un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido puede ser cualquier grupo como los que se describen de aquí en adelante con relación a Cy^1.

Además, cuando el grupo Cy^1 es un grupo heterocicloalifático o heteropolicicloalifático que contiene uno o más átomos de nitrógeno cada átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo $-(L^5)_p(Alk^4)_qR^9$ en el que L^5 es un grupo –C(O)–, –C(O)O–, –C(S)–, $-S(O)_2-$, $-CON(R^6)-$ o $-SO_2N(R^6)-$; p es cero o el número entero 1; Alk^4 es una cadena alifática o heteroalifática opcionalmente sustituida; q es cero o el número entero 1; y R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo cicloalifático, heterocicloalifático, policicloalifático, heteropolicicloalifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituidos como los descritos aquí en

relación con Cy^1. Los sustituyentes opcionales incluyen aquellos descritos previamente con relación a los grupos heterocicloalifáticos.

Cuando Alk^4 está presente como una cadena alifática o heteroalifática puede ser por ejemplo cualquier cadena alifática o heteroalifática como las descritas precedentemente para Alk^1.

En general, los grupos aromáticos opcionalmente sustituidos representados por los grupos Cy^1 incluyen por ejemplo grupos C_{6-12}aromáticos monocíclicos o bicíclicos de anillo fusionado, como los grupos fenilo, 1- o 2-naftilo, 1- o 2-tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo.

Los grupos heteroaromáticos representados por los grupos Cy^1 incluyen por ejemplo los grupos C_{1-6}heteroaromáticos que contienen por ejemplo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre los átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno. En general, los grupos heteroaromáticos pueden ser por ejemplo grupos heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos de anillo fusionado. Los grupos heteroaromáticos monocíclicos incluyen por ejemplo grupos heteroaromáticos de cinco o seis miembros que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre los átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno. Los grupos heteroaromáticos bicíclicos incluyen por ejemplo grupos heteroaromáticos de ocho a trece miembros de anillo fusionado que contienen uno, dos o más heteroátomos seleccionados entre los átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno.

Entre los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos de estos tipos se encuentran los grupos pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, N-C_{1-6}alquilimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-

dihidro]benzofurilo, benzotienilo, [2,3-dihidro]benzotienilo, benzotriazolilo, indolilo, indolinilo, indazolinilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopiranilo, [3,4-dihidro]benzopiranilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]pirazinilo, imidazo[1,5-c]pirimidinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, imidilo, p. ej. succinimidilo, ftalimidilo o naftalimidilo como 1,8-naftalimidilo, pirazolo[4,3-d]pirimidinilo, furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, pirrolo[3,2-d]pirimidinilo, pirazolo[3,2-b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, tiazolo[3,2-a]piridinilo, pirido[1,2-a]pirimidinilo, tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidinilo y dihidroimidazo[1,2-a]pirimidinilo.

Los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en los grupos aromáticos o heteroaromáticos representados por el grupo Cy^1 incluyen uno, dos, tres o más sustituyentes, cada uno seleccionado entre un átomo o grupo R^{10} en el cual R^{10} es R^{10a} o $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$, donde R^{10a} es un átomo de halógeno, o un grupo amino ($-NH_2$), amino sustituido, nitro, ciano, hidroxilo ($-OH$), hidroxilo sustituido, formilo, carboxilo ($-CO_2H$), carboxilo esterificado, tiol ($-SH$), tiol sustituido, $-COR^{11}$ [donde R^{11} es un grupo $-L^6Alk^3(R^{10a})_r$, arilo o heteroarilo], $-CSR^{11}$, $-SO_3H$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_3R^{11}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-CONH_2$, $-CSNH_2$, $-CONHR^{11}$, $-CSNHR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-CSN(R^{11})_2$, $-N(R^{12})SO_2R^{11}$ [donde R^{12} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado], $-N(SO_2R^{11})_2$, $-N(R^{12})SO_2NH_2$, $-N(R^{12})SO_2NHR^{11}$, $-N(R^{12})SO_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{12})COR^{11}$, $-N(R^{12})CONH_2$, $-N(R^{12})CONHR^{11}$, $-N(R^{12})CON(R^{11})_2$, $-N(R^{12})CSNH_2$, $-N(R^{12})CSNHR^{11}$, $-N(R^{12})CSN(R^{11})_2$, $-N(R^{12})CSR^{11}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{11}$, $-C{=}NR^{12}(NR^{12})$, $-SO_2NHet^1$ [donde $-NHet^1$ es un grupo C_{3-7}aminocíclico opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente uno u otros más átomos –O– o –S– o grupos $-N(R^{12})-$, –C(O)– o –C(S)–], $-CONHet^1$,

-CSNHet^1, -N(R^{12})SO_2NHet^1, –N(R^{12})CONHet^1, –N(R^{12})CSNHet^1, -SO_2N(R^{12})Het [donde –Het es un grupo C_{3-7}carbocíclico monocíclico opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente uno u otros más átomos –O- o –S- o grupos –N(R^{12})–, –C(O)–, –S(O)– o –$S(O)_2$–], –Het, -CON(R^{12})Het, –CSN(R^{12})Het, –N(R^{12})CON(R^{12})Het, –N(R^{12})CSN(R^{12})Het, -N(R^{12})SO_2N(R^{12})Het, arilo o heteroarilo; L^6 es un enlace covalente o un átomo o grupo de unión tal como se definió precedentemente para L^2; Alk^5 es una cadena C_{1-6}alquileno, C_{2-6}alquenileno o C_{2-6}alquinileno lineal o ramificado opcionalmente sustituida, opcionalmente interrumpida por uno, dos o tres átomos –O– o –S– o grupos –$S(O)_n$– [donde n es el número entero 1 ó 2] o –N(R^{12})– p. ej. –$N(CH_3)$–; y r es cero o el número entero 1, 2, ó 3. Se apreciará que cuando dos grupos R^{11} o R^{12} están presentes en uno de los sustituyentes anteriores los grupos R^{11} y R^{12} pueden ser iguales o diferentes.

Cuando en el grupo –$L^6Alk^5(R^{10a})_r$ r es un número entero 1, 2 ó 3, se comprenderá que el sustituyente o los sustituyentes R^{10a} pueden estar presentes en cualquier átomo de carbono adecuado de –Alk^5. Cuando más de un sustituyente R^{10a} está presente estos pueden ser iguales o diferentes y pueden estar presentes en el mismo átomo o en uno diferente de –Alk^5. Claramente, cuando r es cero y no hay presente ningún sustituyente R^{10a} la cadena alquileno, alquenileno o alquinileno representada por Alk^5 se convierte en un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo.

Cuando R^{10a} es un grupo amino sustituido puede ser por ejemplo un grupo -NHR^{11} [donde R^{11} es tal como se definió anteriormente] o un grupo –N(R^{11})$_2$ en el que cada grupo R^{11} es el mismo o diferente.

Cuando R^{10a} es un átomo de halógeno puede ser por ejemplo un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo.

Cuando R^{10a} es un grupo hidroxilo sustituido o tiol sustituido puede ser por ejemplo un grupo $-OR^{11}$ o $-SR^{12}$, respectivamente.

Los grupos carboxilo esterificados representados por el grupo R^{10a} incluyen grupos de fórmula $-CO_2Alk^6$ donde Alk^6 es un grupo C_{1-8}alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido como un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo o t-butilo; un grupo $C_{6-12}arilC_{1-8}$alquilo como un grupo bencilo, feniletilo, fenilpropilo, 1-naftilmetilo o 2-naftilmetilo opcionalmente sustituidos; un grupo C_{6-12}arilo como un grupo fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo opcionalmente sustituidos; un grupo $C_{6-12}ariloxiC_{1-8}$alquilo como un grupo feniloximetilo, feniloxietilo, 1-naftiloximetilo, o 2-naftiloximetilo opcionalmente sustituidos; un grupo $C_{1-8}alcanoiloxiC_{1-8}$alquilo opcionalmente sustituido, como un grupo pivaloiloximetilo, propioniloxietilo o propioniloxipropilo; o un grupo $C_{6-12}aroiloxiC_{1-8}$alquilo como un grupo benzoiloxietilo o benzoiloxipropilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales presentes en el grupo Alk^6 incluyen los átomos y los grupos R^{10a} como los descritos anteriormente.

Cuando Alk^5 está presente o como un sustituyente puede ser por ejemplo una cadena $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CCH_2-$, $-CH_2C=CH-$, $-CH=CHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2-$, $-CH_2CH_2CH=CH_2-$, $-CC-$, $-CCCH_2-$, $-CH_2CC-$, $-CCCH_2CH_2-$, $-CH_2CCCH_2-$ o $-CH_2CH_2CC-$, opcionalmente interrumpida por uno, dos o tres átomos de $-O-$ o $-S-$, o grupos $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-N(R^{12})-$, p. ej. $-N(CH_3)-$. Las cadenas alifáticas representadas por Alk^5 pueden estar opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres átomos de halógeno además de todos los grupos R^{10a} que puedan estar presentes.

Los grupos arilo o heteroarilo representados por los grupos R^{10a} o R^{11} incluyen grupos C_{6-12}aromáticos o C_{1-9}heteroaromáticos mono- o bicíclicos opcionalmente sustituidos como los descritos antes para el grupo Cy^1. Los

grupos aromáticos y heteroaromáticos se pueden unir al grupo Cy^1 en los compuestos de fórmula (1) a través de cualquier átomo de carbono o heteroátomo p. ej. un átomo de nitrógeno según sea adecuado.

Se apreciará que cuando $-NHet^1$ o –Het forma parte de un sustituyente R^{10} los heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos que pueden estar presentes dentro del anillo $-NHet^1$ o –Het ocupan el lugar de los átomos de carbono dentro del anillo carbocíclico parental.

Por lo tanto cuando $-NHet^1$ o –Het forman parte de un sustituyente R^{10} cada uno puede ser por ejemplo un grupo pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo o tiazolidinilo opcionalmente sustituidos. Además Het puede representar por ejemplo, un grupo ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en $-NHet^1$ incluyen los sustituyentes descritos antes cuando Cy^1 es un grupo heterocicloalifático.

Los átomos o grupos particularmente útiles representados por R^{10} incluyen átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o grupos C_{1-6}alquilo, p. ej. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo o t-butilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, furilo, tiazolilo, o tienilo, C_{1-6}hidroxialquilo, p. ej. hidroximetilo o hidroxietilo, carboxiC_{1-6}alquilo, p. ej. carboxietilo, C_{1-6}alquiltio p. ej. metiltio o etiltio, carboxiC_{1-6}alquiltio, p. ej. carboximetiltio, 2-carboxietiltio o 3-carboxipropiltio, C_{1-6}alcoxi, p. ej. metoxi o etoxi, hidroxiC_{1-6}alcoxi, p. ej. 2-hidroxietoxi, fenoxi opcionalmente sustituido, piridiloxi, tiazoliloxi, feniltio o piridiltio, C_{3-7}cicloalquilo, p. ej. ciclobutilo, ciclopentilo, C_{5-7}cicloalcoxi, p. ej. ciclopentiloxi, haloC_{1-6}alquilo, p. ej. trifluorometilo, haloC_{1-6}alcoxi, p. ej. trifluorometoxi, C_{1-6}alquilamino, p. ej. metilamino, etilamino, $-CH(CH_3)NH_2$ o $-C(CH_3)_2NH_2$, haloC_{1-6}alquilamino, p. ej. fluoroC_{1-6}alquilamino, p. ej. $-CH(CF_3)NH_2$ o $-C(CF_3)_2NH_2$, amino ($-NH_2$), aminoC_{1-6}alquilo, p. ej. aminometilo o aminoetilo, C_{1-6}dialquilamino, p. ej. dimetilamino o dietilamino,

C_{1-6}alquilaminoC_{1-6}alquilo, p. ej. etilaminoetilo, C_{1-6}dialquilaminoC_{1-6}alquilo, p. ej. dietilaminoetilo, aminoC_{1-6}alcoxi, p. ej. aminoetoxi, C_{1-6}alquilaminoC_{1-6}alcoxi, p. ej. metilaminoetoxi, C_{1-6}dialquilaminoC_{1-6}alcoxi, p. ej. dimetilaminoetoxi, dietilaminoetoxi, diisopropilaminoetoxi, o dimetilaminopropoxi, imido, como ftalimido o naftalimido, e.g. 1,8-naftalimido, nitro, ciano, hidroxilo (–OH), formilo [HC(O)–], carboxilo (–CO_2H), –CO_2Alk^6 [donde Alk^6 es como se definió antes], C_{1-6} alcanoilo p. ej. acetilo, benzoilo opcionalmente sustituido, tiol (–SH), tioC_{1-6}alquilo, p. ej. tiometilo o tioetilo, sulfonilo (–SO_3H), C_{1-6}alquilsulfonilo, p. ej. metilsulfonilo, aminosulfonilo (-SO_2NH_2), C_{1-6}alquilaminosulfonilo, p. ej. metilaminosulfonilo o etilaminosulfonilo, C_{1-6}dialquilaminosulfonilo, p. ej. dimetilaminosulfonilo o dietilaminosulfonilo, fenilaminosulfonilo, carboxamido (-$CONH_2$), C_{1-6}alquilaminocarbonilo, p. ej. metilaminocarbonilo o etilaminocarbonilo, C_{1-6}dialquilaminocarbonilo, p. ej. dimetilaminocarbonilo o dietilaminocarbonilo, aminoC_{1-6}alquilaminocarbonilo, p. ej. aminoetilaminocarbonilo, C_{1-6}dialquilaminoC_{1-6}alquilaminocarbonilo, p. ej. dietilaminoetilaminocarbonilo, aminocarbonilamino, C_{1-6}alquilaminocarbonilamino, p. ej. metilaminocarbonilamino o etilaminocarbonilamino, C_{1-6}dialquilaminocarbonilamino, p. ej. dimetilaminocarbonilamino o dietilaminocarbonilamino, C_{1-6}alquilaminocarbonilC_{1-6}alquilamino, p. ej. metilaminocarbonilmetilamino, aminotiocarbonilamino, C_{1-6}alquilaminotiocarbonilamino, p. ej. metilaminotiocarbonilamino o etilaminotiocarbonilamino, C_{1-6}dialquilaminotiocarbonilamino, p. ej. dimetilaminotiocarbonilamino o dietilaminotiocarbonilamino, C_{1-6}alquilaminotiocarbonilC_{1-6}alquilamino, p. ej. etilaminotiocarbonilmetilamino, –CONHC(=NH)NH_2, C_{1-6}alquilsulfonilamino, p. ej. metilsulfonilamino o etilsulfonilamino, C_{1-6}dialquilsulfonilamino, p. ej. dimetilsulfonilamino o dietilsulfonilamino, fenilsulfonilamino opcionalmente sustituido, aminosulfonilamino (–$NHSO_2NH_2$), C_{1-6}alquilaminosulfonilamino, p. ej. metilaminosulfonilamino o etilaminosulfonilamino, C_{1-6}dialquilaminosulfonilamino, p. ej. dimetilaminosulfonilamino o dietilaminosulfonilamino, morfolinsulfonilamino o morfolinsulfonilC_{1-6}alquilamino

opcionalmente sustituidos, fenilaminosulfonilamino opcionalmente sustituido, C_{1-6}alcanoilamino, p. ej. acetilamino, aminoC_{1-6}alcanoilamino, p. ej. aminoacetilamino, C_{1-6}dialquilaminoC_{1-6}alcanoilamino, p. ej. dimetilaminoacetilamino, C_{1-6}alcanoilaminoC_{1-6}alquilo, p. ej. acetilaminometilo, C_{1-6}alcanoilaminoC_{1-6}alquilamino, p. ej. acetamidoetilamino, C_{1-6}alcoxicarbonilamino, p. ej. metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino o t-butoxicarbonilamino o benciloxi opcionalmente sustituido, piridilmetoxi, tiazolilmetoxi, benciloxicarbonilamino, benciloxicarbonilaminoC_{1-6}alquilo p. ej. benciloxicarbonilaminoetilo, benzotio, piridilmetiltio o tiazolilmetiltio.

Otro grupo particularmente útil de sustituyentes representados por R^{10} cuando está presente en grupos aromáticos o heteroaromáticos incluye sustituyentes de fórmula $-L^6Alk^5R^{10a}$ donde L^6 es preferentemente un enlace covalente o un átomo de –O– o –S– o grupo $-N(R^3)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-O-C(O)-$, $-N(R^3)CO-$, $-CON(R^3)-$ o $-N(R^3)S(O)_2-$, Alk^5 es un grupo C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido opcionalmente interrumpido por uno o dos átomos -O– o –S– o grupos $-N(R^{12})-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-CON(R^{12})-$ o $-N(R^{12})CO-$ y R^{10a} es un grupo Het opcionalmente sustituido como se definió aquí o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido como se describió precedentemente con relación a Cy^1.

Cuando se desee, se pueden unir dos sustituyentes R^{10} para formar un grupo cíclico como un éter cíclico, p. ej. un grupo C_{1-6}alquilendioxi como metilendioxi o etilendioxi.

Se apreciará que cuando dos o más sustituyentes R^{10} están presentes, estos no necesitan ser necesariamente los mismos átomos y/o grupos. En general, el sustituyente o sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición disponible del anillo del grupo aromático o heteroaromático representado por el grupo Cy^1.

El grupo aromático o heteroaromático sustituido representado por Ar en los compuestos de la invención puede ser cualquier grupo aromático o heteroaromático como los descritos precedentemente para Cy^1. Los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes incluyen los átomos y grupos R^{10} descritos en general o en particular en relación con los grupos aromáticos y heteroaromáticos Cy^1.

La presencia de ciertos sustituyentes en los compuestos de fórmula (1) puede permitir que se formen sales de los compuestos. Entre las sales apropiadas se encuentran las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo las sales de adición de ácido derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos, y las sales derivadas de bases inorgánicas y orgánicas.

Las sales de adición de ácido incluyen clorhidratos, bromhidratos, yodohidratos, alquilsulfonatos, p. ej. metansulfonatos, etansulfonatos, o isotionatos, arilsulfonatos, p. ej. *p*-toluensulfonatos, besilatos o napsilatos, fosfatos, sulfatos, sulfatos ácidos, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, citratos, maleatos, fumaratos, malonatos, succinatos, lactatos, oxalatos, tartratos y benzoatos.

Las sales derivadas de bases inorgánicas u orgánicas incluyen sales de metales alcalinos como las sales de sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos como las sales de magnesio o calcio, y sales de aminas orgánicas como las sales de morfolina, piperidina, dimetilamina o dietilamina.

Las sales particularmente útiles de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, especialmente las sales de adición de ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En los compuestos de fórmula (1) R es preferentemente un átomo de hidrógeno.

En los compuestos de este tipo y en general en los compuestos de fórmula (1) X es preferentemente un átomo de –O– o –S–, y especialmente un átomo de –S–.

En general en los compuestos de fórmula (1) R^a es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-4}alquilo, especialmente un grupo metilo, etilo, n-propilo o i-propilo. En particular R^a es un grupo metilo o más especialmente un átomo de hidrógeno.

En otra clase particular de compuestos de fórmula (1) el enlace representado por la línea interrumpida está presente y A es un grupo $–C(R^b)=$. En estos compuestos R^b es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-4}alquilo, especialmente un grupo metilo, etilo, n-propilo o i-propilo. Más en particular R^b es un grupo metilo o más especialmente un átomo de hidrógeno.

Cuando en los compuestos de fórmula (1) n es el número entero 1, Alk^1 es preferentemente una cadena C_{1-6}alquileno, especialmente una cadena $-CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CH_2CH_2CH_2–$, $–CH(CH_3)CH_2–$ o $–CH_2CH(CH_3)–$, muy especialmente una cadena $–CH_2–$ o $–CH_2CH_2–$, opcionalmente sustituidas.

En una clase de compuestos de fórmula (1) n es cero.

El grupo L^1 en los compuestos de fórmula (1) es preferentemente un enlace covalente o un átomo de –O– o –S– o un grupo $–N(R^3)–$, especialmente $-NH–$ o $–N(CH_3)–$, –C(O)–, –C(S)–, –S(O)– o $–S(O)_2–$. Más particularmente L^1 es un enlace covalente o un átomo de –O– o –S– o un grupo –NH–. Más especialmente L^1 es preferentemente un enlace covalente.

Cy^1 en los compuestos de fórmula (1) es preferentemente un grupo cicloalifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido tal como se definió precedentemente en general y en particular.

Los grupos cicloalifáticos opcionalmente sustituidos Cy^1 que se prefieren particularmente incluyen los grupos C_{3-7}cicloalquilos, especialmente los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituidos. Cy^1 es en particular un grupo ciclopropilo.

Cada uno de estos grupos cicloalquilo Cy^1 preferidos puede no estar sustituido. Cuando los sustituyentes están presentes pueden incluir en particular átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor, cloro o bromo, o grupos C_{1-6}alquilo, especialmente grupos C_{1-3}alquilo, muy especialmente un grupo metilo, o un grupo haloC_{1-6}alquilo, especialmente un grupo fluoroC_{1-6}alquilo, muy especialmente un grupo $-CF_3$, o un grupo C_{1-6}alcoxi, especialmente un grupo metoxi, etoxi, propoxi o i-propoxi, o un grupo haloC_{1-6}alcoxi, especialmente un grupo fluoroC_{1-6}alcoxi, muy especialmente un grupo $-OCF_3$, o un grupo ciano (–CN), carboxilo esterificado, especialmente $-CO_2CH_3$ o $-CO_2C(CH_3)_3$, nitro ($-NO_2$), amino ($-NH_2$), amino sustituido, especialmente $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$, $-C(O)R^6$, especialmente $-C(O)CH_3$, o $-N(R^6)C(O)R^7$, especialmente $-NHCOCH_3$.

Los grupos aromáticos Cy^1 particularmente preferidos incluyen los grupos fenilo opcionalmente sustituidos. Los grupos heteroaromáticos particularmente preferidos incluyen grupos heteroaromáticos monocíclicos opcionalmente sustituidos, especialmente grupos heteroaromáticos de cinco o seis miembros, opcionalmente sustituidos, que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre los átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno. Entre los grupos heteroaromáticos monocíclicos opcionalmente sustituidos que se prefieren particularmente se encuentran los grupos furilo,

tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo o triazinilo opcionalmente sustituidos. En otra preferencia, el grupo heteroaromático puede ser un anillo bicíclico fusionado de ocho a trece miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno. Los grupos particularmente útiles de este tipo incluyen los grupos indolilo opcionalmente sustituidos.

Los sustituyentes opcionales particularmente preferidos que pueden estar presentes en los grupos aromáticos o heteroaromáticos Cy^1 incluyen uno, dos o tres átomos o grupos $-R^{10a}$ o $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$ como los definidos precedentemente. Entre los sustituyentes opcionales particularmente útiles se encuentran los átomos de halógeno, especialmente los átomos de flúor, cloro o bromo, o los grupos C_{1-6}alquilo, especialmente los grupos C_{1-3}alquilo, muy especialmente un grupo metilo, o un grupo haloC_{1-6}alquilo, especialmente un grupo fluoroC_{1-6}alquilo, muy especialmente un grupo $-CF_3$, o un grupo C_{1-6}alcoxi, especialmente un grupo metoxi, etoxi, propoxi o i-propoxi, o un grupo haloC_{1-6}alcoxi, especialmente un grupo fluoroC_{1-6}alcoxi, muy especialmente un grupo $-OCF_3$, o un grupo ciano (–CN), carboxilo ($-CO_2H$), carboxilo esterificado ($-CO_2Alk^6$), especialmente un grupo $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, o $-CO_2C(CH_3)_3$, nitro ($-NO_2$), amino ($-NH_2$), amino sustituido, especialmente $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$, $-COR^{11}$, especialmente $-COCH_3$, o $-N(R^{12})COR^{11}$, especialmente $-NHCOCH_3$.

Otros sustituyentes opcionales que se prefieren que pueden estar presentes en los grupos aromáticos o heteroaromáticos Cy^1 incluyen grupos de fórmula $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$ en los que r es el número entero 1 ó 2, L^6 es un enlace covalente o un átomo de –O– o –S– o un grupo $-N(R^3)-$, especialmente -NH– o $-N(CH_3)-$, –C(O)–, –C(S)–, –C(O)O–, –OC(O)–, $-N(R^3)CO-$, especialmente –NHCO–, o $-CON(R^3)-$, especialmente –CHNH–, Alk^5 es una cadena C_{1-6}alquilo, especialmente una cadena $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y R^{10a} es un grupo hidroxilo o hidroxilo

sustituido, especialmente un grupo $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$ o un grupo $-NH_2$ o amino sustituido, especialmente un grupo $-N(CH_3)_2$ o $-N(CH_2CH_3)_2$ o un grupo –Het, especialmente un grupo C_{5-7}carbocíclico monocíclico que contiene uno, dos o tres grupos –O–, –S–, $-N(R^{12})-$, especialmente –NH– o $-N(CH_3)-$ o –C(O)– dentro de la estructura del anillo como se describió previamente, muy especialmente un grupo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, p. ej. N-metilpiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo opcionalmente sustituidos o R^{10a} es un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido, especialmente un grupo heteroaromático monocíclico de cinco o seis miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre los átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, como un grupo pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, o pirazinilo opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes opcionales particularmente preferidos en los grupos –Het que se acaba de describir incluyen grupos hidroxilo (–OH) y carboxilo ($-CO_2H$) o aquellos sustituyentes opcionales preferidos que se acaba de describir en relación con el grupo Cy^1, especialmente cuando Cy^1 es un grupo cicloalquilo.

En un grupo particularmente preferido de compuestos de fórmula (1) Cy^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, especialmente un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes donde al menos uno y preferentemente dos sustituyentes están ubicados en posición *orto* con respecto al enlace que une a Cy^1 con el resto del compuesto de fórmula (1). Los sustituyentes *orto* particularmente preferidos incluyen átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor o cloro, o grupos C_{1-3}alquilo, especialmente los grupos metilo, los grupos C_{1-3}alcoxi, especialmente metoxi, los grupos haloC_{1-3}alquilo, especialmente $-CF_3$, los grupos haloC_{1-3}alcoxi, especialmente $-OCF_3$, o los grupos ciano (–CN). En esta clase de compuestos un segundo o tercer sustituyente opcional cuando está presente en una posición diferente de las posiciones *orto* del anillo Cy^1

puede ser preferentemente un átomo o grupo $-R^{10a}$ o $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$ tal como se ha descrito aquí en general y en particular. En otra preferencia, el grupo fenilo Cy^1 puede tener un sustituyente en posición *para* con respecto al enlace que une a Cy^1 con el resto del compuesto de fórmula (1). Los sustituyentes *para* particulares incluyen los sustituyentes *orto* particularmente preferidos que se acaban de describir. Cuando se desee, el sustituyente *para* puede estar presente con otros sustituyentes *orto* o *meta* como los que se acaban de mencionar.

El grupo Y en los compuestos de fórmula (1) es preferentemente un grupo -CH= o un átomo de carbono sustituido. Entre los átomos de carbono sustituidos particulares se incluyen aquellos donde Y es $-C(R^{10})=$ donde R^{10} es como se describió antes en general o en particular, especialmente los sustituyentes $-R^{10a}$ y $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$ que se acaba de describir con respecto a los sustituyentes opcionales preferidos presentes en los grupos aromáticos o heteroaromáticos Cy^1. Los grupos R^{10} particularmente útiles incluyen –CN, $-X^1NH_2$, (donde X^1 es un grupo –C(O)– o $-S(O)_2-$), $-X^1NHR^{11}$, $-X^1N(R^{11})_2$, $-X^1NHet^1$, $-X^1N(R^{12})Het$, $-X^1N(R^{12})Alk^5Het$, $-COR^{11}$, $-C=NR^{12}(NR^{12})$ o grupos carboxilo esterificados como los descritos previamente en relación con los grupos aromáticos o heteroaromáticos Cy^1. Los compuestos particularmente útiles de fórmula (1) son los compuestos donde Y es –CH= o $-C(R^{10})=$ en el que R^{10} es un grupo –CN, $-CONH_2$, $-CONHR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-CONHet^1$, $-CON(R^{12})Het$, $-CON(R^{12})Alk^5Het$, o carboxilo esterificado, particularmente $-CO_2Alk^6$ tal como se ha descrito aquí en general o en particular.

Los grupos aromáticos Ar particularmente preferidos de los compuestos de fórmula (1) incluyen los grupos fenilo opcionalmente sustituidos. Los grupos heteroaromáticos particularmente preferidos incluyen grupos heteroaromáticos monocíclicos opcionalmente sustituidos, especialmente grupos heteroaromáticos de cinco o seis miembros que contienen uno, dos,

tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre los átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno. Entre los grupos heteroaromáticos monocíclicos opcionalmente sustituidos que se prefieren en particular se encuentran los grupos furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo o triazinilo opcionalmente sustituidos.

Los sustituyentes opcionales particularmente preferidos que pueden estar presentes en los grupos aromáticos o heteroaromáticos Ar incluyen los átomos o grupos $-R^{10a}$ o $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$ como los definidos precedentemente. Entre los sustituyentes opcionales particularmente útiles se incluyen los átomos de halógeno, especialmente los átomos de flúor, cloro o bromo, o los grupos C_{1-6}alquilo, especialmente los grupos C_{1-3}alquilo, muy especialmente un grupo metilo, o un grupo haloC_{1-6}alquilo, especialmente un grupo fluoroC_{1-6}alquilo, muy especialmente un grupo $-CF_3$, o un grupo C_{1-6}alcoxi, especialmente metoxi, etoxi, propoxi o i-propoxi, o un grupo haloC_{1-6}alcoxi, especialmente un grupo fluoroC_{1-6}alcoxi, muy especialmente un grupo $-OCF_3$, o un grupo ciano (–CN), carboxilo esterificado, especialmente $-CO_2CH_3$ o $-CO_2C(CH_3)_3$, nitro ($-NO_2$), amino ($-NH_2$), amino sustituido, especialmente $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$, $-COR^{11}$, especialmente $-COCH_3$, o $-N(R^{12})COR^{11}$, especialmente $-NHCOCH_3$.

Entre los grupos Ar particularmente útiles de los compuestos de fórmula (1) se incluyen fenilo y grupos fenilo mono- o disustituidos en los cuales cada sustituyente es en particular un átomo o grupo $-R^{10a}$ o $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$ como los que se acaban de definir y es especialmente un átomo de halógeno o un grupo C_{1-3}alquilo, C_{1-3}alcoxi o –CN.

Los compuestos particularmente útiles de la invención incluyen cada uno de los compuestos descritos en los ejemplos de aquí en adelante, y las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de éstos.

Los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores potentes y selectivos de las cinasas p38, incluidas todas las isoformas y las variantes de empalme. Más específicamente los compuestos de la invención son inhibidores de p38α, p38β y p38β2. La capacidad de los compuestos para actuar de este modo puede ser determinada sencillamente empleando ensayos como los descritos en los ejemplos de aquí en adelante.

Los compuestos de fórmula (1) son útiles en la modulación de la actividad de las cinasas p38 y en particular son útiles en la profilaxis y el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno mediado por la cinasa p38 en un ser humano u otro mamífero. La invención se extiende a tal uso y al uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar tales enfermedades o trastornos. Además la invención se extiende a la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de p38 a un ser humano para tratar cualquier enfermedad o trastorno de ese tipo.

La invención también se extiende a la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el cual la cinasa p38 juega un papel incluidas las enfermedades causadas por una producción excesiva o no regulada de citocina proinflamatoria incluida por ejemplo la producción excesiva o no regulada de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 en un ser humano u otro mamífero. La invención se extiende a dicho uso y al uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar dichas enfermedades o trastornos mediados por citocina. Además la invención se extiende a la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de p38 a un ser humano para tratar cualquier enfermedad o trastorno de ese tipo.

Las enfermedades o los trastornos en los cuales la cinasa p38 juega un papel ya sea directamente o a través de las citocinas proinflamatorias inclusive las citocinas TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 incluyen sin carácter restrictivo enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, trastornos de

destrucción ósea, trastornos proliferativos, trastornos neurodegenerativos, enfermedades víricas, alergias, enfermedades infecciosas, ataques cardíacos, trastornos angiogénicos, reperfusión/isquemia en accidente cerebrovascular, hiperplasia vascular, hipoxia de un órgano, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina y afecciones asociadas a la prostaglandina endoperoxidasa sintetasa-2 (COX-2).

Las enfermedades autoinmunitarias que se pueden prevenir o tratar incluyen pero no exclusivamente artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, hepatitis activa crónica, miastenia grave, dermatitis atópica, enfermedad de injerto contra huésped o psoriasis.

La invención se extiende además a la enfermedad autoinmunitaria particular artritis reumatoide.

Las enfermedades inflamatorias que se pueden prevenir o tratar incluyen pero no exclusivamente asma, alergias, síndrome disneico o pancreatitis aguda o crónica.

Los trastornos de destrucción ósea que se pueden prevenir o tratar incluyen pero no exclusivamente osteoporosis, osteoartritis y trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple.

Las enfermedades proliferativas que se pueden prevenir o tratar incluyen pero no exclusivamente leucemia mielógena aguda o crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico y mieloma múltiple.

Las enfermedades neurodegenerativas que se pueden prevenir o tratar incluyen pero no exclusivamente la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática.

Las enfermedades víricas que se pueden prevenir o tratar incluyen pero no exclusivamente hepatitis aguda (incluidas hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV.

Las enfermedades infecciosas que se pueden prevenir o tratar incluyen pero no exclusivamente choque séptico, septicemia y shigelosis.

Además, los inhibidores p38 de esta invención también inhiben la expresión de las proteínas proinflamatorias inducibles como la prostaglandina endoperoxidasa sintetasa-2, también conocida como ciclooxigenasa-2 (COX-2) y son por consiguiente útiles para terapia. Los mediadores proinflamatorios de la vía de la ciclooxigenasa derivados del ácido araquidónico son producidos por la enzima inducible COX-2. La regulación de COX-2 regularía estos mediadores proinflamatorios como las prostaglandinas, que afectan una gran variedad de células y son mediadores inflamatorios importantes y críticos de una amplia diversidad de estados y afecciones patológicos. En particular estos mediadores inflamatorios han sido implicados en el dolor, como en la sensibilización de los receptores del dolor, o en el edema. De la misma manera otras enfermedades mediadas por p38 que se pueden prevenir o tratar incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor como dolor neuromuscular, cefalea, dolor dental, dolor artrítico y dolor causado por cáncer.

Como resultado de su actividad inhibitoria de p38, los compuestos de la invención son útiles en la prevención y el tratamiento de enfermedades

asociadas a la producción de citocina incluidas pero no exclusivamente las enfermedades asociadas a la producción de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8.

De este modo las enfermedades o afecciones mediadas por TNF incluyen por ejemplo artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, septicemia, síndrome de choque séptico, síndrome disneico del adulto, malaria cerebral, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, lesión por reperfusión, reacción injerto contra huésped, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, SIDA, ARC o neoplasia maligna, formación de queloide, formación de tejido cicatricial, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pirexia, infecciones víricas como VIH, CMV, gripe y herpes; e infecciones víricas veterinarias, como las infecciones a lentivirus, incluidos pero no exclusivamente el virus de la anemia infecciosa equina, el virus de la artritis caprina, el virus visna, el virus maedi; o las infecciones por retrovirus, incluido el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia bovina o el virus de la inmunodeficiencia canina.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en el tratamiento de las infecciones víricas, cuando tales virus provocan la producción de TNF *in vivo* o son sensibles a la regulación por incremento por TNF. Dichos virus incluyen aquellos que producen TNF como resultado de una infección y aquellos que son sensibles a la inhibición, por ejemplo como resultado de una replicación reducida, directa o indirectamente por los compuestos inhibidores de TNF de la invención. Dichos virus incluyen, pero no exclusivamente, el VIH-1, el VIH-2 y el VIH-3, el Citomegalovirus (CMV), el virus de la gripe, el adenovirus y los virus del grupo Herpes como el Herpes zoster y el Herpes simple.

Las enfermedades o afecciones mediadas por IL-1 incluyen por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis traumática, artritis por rubéola, enfermedad inflamatoria intestinal, accidente cerebrovascular, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, diabetes, enfermedad de las células pancreáticas-β, enfermedad de Alzheimer, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular y caquexia.

Las enfermedades y afecciones mediadas por IL-8 incluyen por ejemplo las caracterizadas por infiltración neutrófila masiva como psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, lesión de reperfusión cardíaca, cerebral y renal, síndrome disneico del adulto, trombosis y glomerulonefritis. La mayor producción de IL-8 asociada a cada una de estas enfermedades es responsable de la quimiotaxis de los neutrófilos en los sitios de inflamación. Esto es debido a la propiedad única de la IL-8 (en comparación con la TNF, IL-1 e IL-6) de promover la quimiotaxis y la activación neutrófila. Por consiguiente, la inhibición de la producción de IL-8 conduciría a una reducción directa de la infiltración neutrófila.

También se sabe que tanto IL-6 como IL-8 se producen durante las infecciones a rinovirus (HRV) y contribuyen a la patogénesis del resfriado común y a la exacerbación del asma asociada a infección por HRV [Turner *et al*, Clin. Infec. Dis., 1997, 26, 840; Grunberg *et al*, Am. J. Crit. Care Med. 1997, 155, 1362; Zhu *et al*, J. Clin. Invest. 1996, 97, 421]. También se ha demostrado *in vitro* que la infección de las células epiteliales pulmonares (que representan el principal sitio de infección por HRV) con HRV da como resultado la producción de IL-6 e IL-8 [Sabauste *et al*, J. Clin. Invest. 1995, 96, 549]. Por consiguiente, los inhibidores de p38 de la invención se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis del resfriado común o de la infección vírica respiratoria causada por el rinovirus humanos (HRV), o de otras

infecciones causadas por enterovirus, coronavirus, virus de la gripe, virus parainfluenza, virus respiratorio sincitial o adenovirus.

Para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad mediada por p38 o citocina proinflamatoria los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar a un ser humano o mamífero como preparaciones farmacéuticas y de acuerdo con otro aspecto de la invención proporcionamos una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1) junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden adoptar una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación.

Para la administración oral, las preparaciones farmacéuticas pueden adoptar, por ejemplo, la forma de comprimidos, pastillas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de calcio); lubricantes (p. ej. estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (p. ej. almidón de patata o glicolato de sodio); o humectantes (p. ej. lauril sulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir por los métodos bien conocidos por los técnicos de la profesión. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar, por ejemplo, la forma de soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para ser reconstituido con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden elaborar por los medios convencionales con aditivos aceptables desde el punto de vista

farmacéutico como agentes de suspensión, emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, saborizantes, colorantes y edulcorantes según sea adecuado.

Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para producir una liberación controlada del principio activo.

Las preparaciones para administración bucal pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de la manera convencional.

Los compuestos de fórmula (1) se pueden formular para administración parenteral por inyección por ejemplo, por inyección en bolo o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas farmacéuticas, por ejemplo, en ampollas de vidrio o envases multidosis, p. ej. viales de vidrio. Las preparaciones para inyección pueden adoptar dichas formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o agentes de dispersión. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas antes, los compuestos de fórmula (1) también se pueden formular como una preparación en depot. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación o por inyección intramuscular.

Para la administración nasal o administración por inhalación, los compuestos para utilizar según la presente invención se suministran convenientemente en forma de atomizador de aerosol para recipientes presurizados o un

nebulizador, mediante el uso de un propelente apropiado, p. ej. diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases apropiados.

Las preparaciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas que contienen el principio activo. El paquete o el dispositivo dispensador pueden ir acompañados de las instrucciones para la administración.

Para la administración tópica los compuestos para utilizar según la presente invención se pueden formular convenientemente en forma de una pomada adecuada que contenga el principio activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Entre los vehículos particulares se encuentran, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente los compuestos para utilizar según la presente invención se pueden formular como una loción adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Entre los vehículos particulares se encuentran, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

Para la administración oftálmica los compuestos para utilizar según la presente invención se pueden formular convenientemente como suspensiones microionizadas en solución salina estéril isotónica, con el pH ajustado, con o sin un conservante como un bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico, cloruro de benzalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente para la administración oftálmica los compuestos se pueden formular en una pomada como vaselina.

Para la administración rectal los compuestos para utilizar según la presente invención se pueden formular convenientemente como supositorios. Estos se pueden ser preparar mezclando de principio activo con un excipiente no irritante apropiado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal de modo que se funda en el recto para liberar el principio activo. Dichos materiales incluyen por ejemplo manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

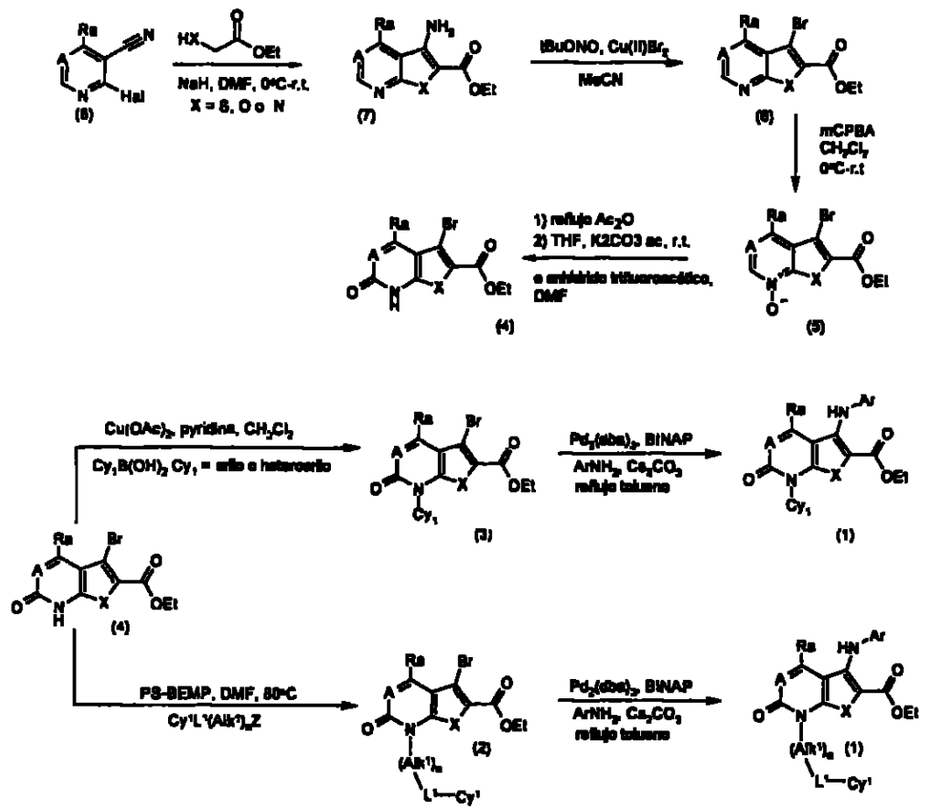
La cantidad de un compuesto de la invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará según el compuesto elegido, y la afección del paciente a ser tratado. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden variar desde aproximadamente a 100 ng/kg a 100 mg/kg por ejemplo, desde aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal para la administración oral o bucal, desde aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral y desde aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1.000 mg p. ej. desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.000 mg para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflación.

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante varios procesos como los que se describen en general a continuación y más específicamente en los ejemplos de aquí en adelante. En la descripción de los procesos siguiente, se debe entender que los símbolos, Ar, Cy^1, Alk^1, n, L^1, R, R^a, R^b, R^c, A, X e Y cuando se usan en las fórmulas ilustradas representan esos grupos descritos anteriormente en relación con las fórmulas (1a) y (1b) a menos que se indique lo contrario. En las reacciones descritas a continuación, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxi, amino, tio o carboxi, cuando estos se deseen en el producto final, a fin de evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores

convencionales de conformidad con la práctica estándar [consulte, por ejemplo, Green, T. W. en "Protective Groups in Organic Synthesis and Sons", John Wiley e Hijos, 1999]. En algunos casos, la desprotección puede ser el paso final de la síntesis de un compuesto de fórmula (1) y se debe entender que los procesos de acuerdo con la invención descritos de aquí en adelante abarcan dicha eliminación de los grupos protectores.

Por lo tanto según un aspecto adicional de la invención un compuesto de fórmula (1) en el cual A es un grupo –C(R^b)=, X es un átomo de –O– o –S– o un grupo –NH– e Y es un átomo de carbono sustituido en el cual el sustituyente es un grupo carboxilo esterificado, por ejemplo un grupo -CO_2Alk^6, se puede preparar de acuerdo con las reacciones que se exponen en el Esquema 1 a continuación. En el Esquema se muestra específicamente la preparación de un éster etílico, pero se apreciará que se pueden obtener otros ésteres simplemente variando el éster de partida y si fuera apropiado cualquiera de las condiciones de la reacción:

Esquema 1



Por lo tanto en el Esquema 1 un compuesto de fórmula (1) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (2) o (3) con una amina $ArNH_2$ en presencia de un catalizador de paladio. La reacción se puede llevar a cabo de manera conveniente en un disolvente como tolueno a una temperatura elevada, p. ej. la temperatura de reflujo, usando un catalizador como tris(dibencilidenacetone)dipaladio(0), una fosfina como ligando como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y una base como el carbonato de cesio. Cuando se desee, se pueden usar condiciones de reacción alternativas, por ejemplo como las que se describen en la bibliografía [Luker et al. Tet. Lett. (2001) 41, 7.731; Buchwald S.L. J. Org.

Chem. (2000) 65 1.144; Hartwig J.F. Angew. Chem. In. Ed. Engl. (1998) 37, 2.046].

Los productos intermedios de fórmula (2) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (4) con un agente alquilante de fórmula $Cy^1L^1(Alk^1)_nZ$, donde Z es un grupo saliente como un átomo de halógeno, p. ej. un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo sulfoniloxi como un alquilsulfoniloxi p. ej. trifluorometilsulfoniloxi o un grupo arilsulfoniloxi p. ej. fenilsulfoniloxi.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente, por ejemplo una amida sustituida como la dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica como hidruro de sodio, o una base orgánica como una amina orgánica, p. ej. una amina cíclica como 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno o una amina orgánica adherida a resina como 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina adherida a resina (PS-BEMP), a una temperatura elevada, por ejemplo entre 80 y 100°C.

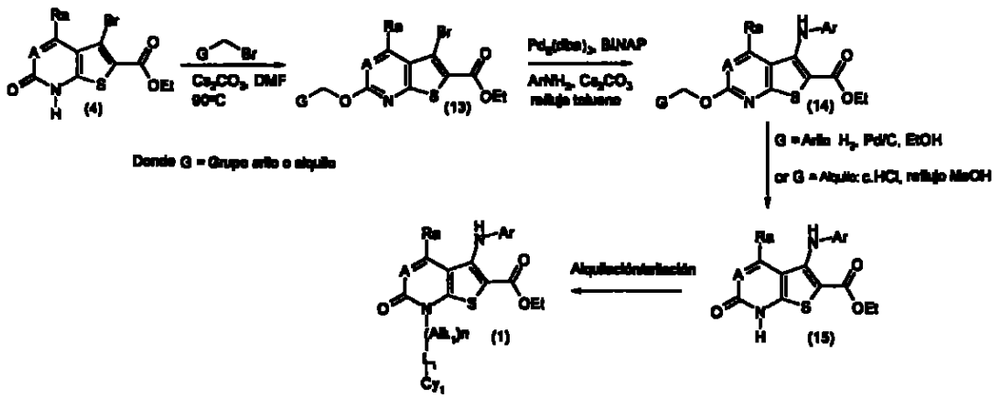
Los productos intermedios de fórmula (3) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (4) con un ácido borónico de fórmula $Cy^1B(OH)_2$ en el que Cy^1 es un grupo arilo o heteroarilo. La reacción se puede realizar en un disolvente orgánico, por ejemplo un hidrocarburo halogenado como diclorometano o dicloroetano en presencia de un reactivo de cobre, por ejemplo una sal de cobre(I) como CuI o por ejemplo un reactivo de cobre(II) como acetato de cobre(II), opcionalmente en presencia de un oxidante, por ejemplo 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-óxido o piridina-N-óxido, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una amina orgánica como una alquilamina, p. ej. trietilamina o una amina aromática, p. ej. piridina a una temperatura entre aproximadamente la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo [consulte por ejemplo Chan, D.T. *et al*

Tetrahedron Letters, 1998, 2.933; Lam, P.Y.S. *et al*, Tetrahedron Letters, 2001, 3.415].

Los productos intermedios de fórmula (3) donde Cy^1 es un arilo o un grupo heteroarilo también se pueden preparar mediante la sustitución aromática nucleofílica de un haluro de arilo o heteroarilo adecuadamente activado con un compuesto de fórmula (4). La reacción se puede realizar en una dialquilamida disolvente como dimetilformamida en presencia de una base como un hidruro metálico p. ej. hidruro de sodio a una temperatura entre aproximadamente la temperatura ambiente y 100°C. Los haluros de arilo o heteroarilo adecuadamente activados son aquellos con un sustituyente que sustrae un electrón como un grupo nitro, ciano o éster p. ej. un cloro- o fluoronitrobenceno o 2-cloro-5-nitropiridina. Alternativamente un haluro de heteroarilo que contenga nitrógeno se puede activar para la sustitución nucleofílica por N-oxidación por ejemplo un N-óxido de halopiridina como un N-óxido de cloropiridina por ejemplo, 2 cloropiridina-N-óxido .

Se apreciará que si se desea, las reacciones que se acaban de describir se pueden llevar a cabo en el orden inverso de modo que la aminación utilizando $ArNH_2$ se realice primero con el intermedio de fórmula (4) seguida de alquilación/arilación para producir el compuesto de fórmula (1). Puede ser necesario proteger la función nitrógeno de los compuestos de fórmula (4) durante el curso de estas reacciones. Tal protección se puede lograr por O-alquilación con un haluro de alquilo p. ej. bromuro de ciclopropilmetilo o un bromuro de arilalquilo p. ej. bromuro de bencilo como se muestra en el Esquema 1a.

Esquema 1a



La reacción de O-alquilación se puede realizar en un disolvente orgánico como dimetilformamida en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica como Cs_2CO_3 o una base orgánica como una amina p. ej. una amina cíclica como 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno a una temperatura elevada p. ej. entre 80°C y 100°C para dar un compuesto de fórmula (13). La reacción del compuesto protegido (13) con $ArNH_2$ catalizada con paladio se puede realizar a continuación como se describió previamente para obtener un compuesto de fórmula (14). La desprotección se puede lograr después tratando una solución de este compuesto en un alcohol p. ej. metanol con un ácido mineral como HCl concentrado a una temperatura elevada p. ej. la temperatura de reflujo para obtener un compuesto de fórmula (15). Alternativamente cuando se emplea la protección con bencilo después este grupo se puede eliminar reductoramente mediante el tratamiento de una solución del compuesto (14) en un disolvente p. ej. agua o un disolvente orgánico como etanol usando un catalizador de paladio o platino p. ej. paladio sobre carbón o PtO_2 a una presión de hidrógeno elevada a una temperatura entre aproximadamente la temperatura ambiente y 60°C. Los compuestos de fórmula (15) se pueden someter después a reacciones de alquilación/arilación como las que se describieron previamente para obtener los compuestos de fórmula (1).

135

Las piridinonas productos intermedios de fórmula (4) se pueden preparar a partir de los N-óxidos de piridina de fórmula (5) mediante reacción secuencial con un anhídrido, por ejemplo anhídrido acético a temperatura elevada, por ejemplo la temperatura de reflujo seguida de la reacción con una base inorgánica, por ejemplo un carbonato como el carbonato de potasio acuoso en un disolvente como un éter, por ejemplo un éter cíclico p. ej. tetrahidrofurano aproximadamente a temperatura ambiente. Alternativamente la reacción se puede realizar usando anhídrido trifluoroacético en dimetilformamida en las condiciones entre 0°C y temperatura ambiente [consulte por ejemplo Konno et al., Heterocycles (1986) 24, 2.169].

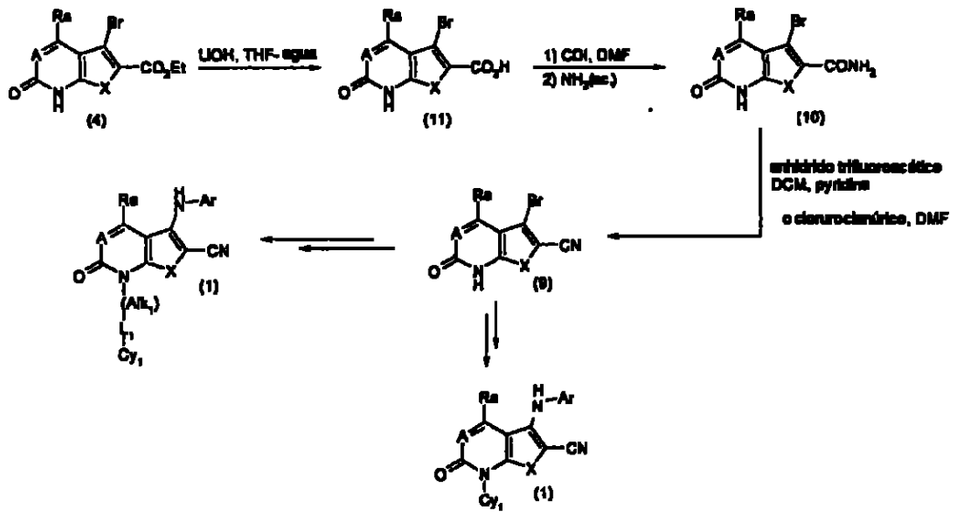
Los N-óxidos de piridina de fórmula (5) se pueden formar por oxidación de las piridinas de fórmula (6) usando un oxidante como el peróxido de hidrógeno en presencia de un ácido como el ácido acético, a una temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 70°C y 80°C, o alternativamente mediante la reacción con un perácido como el ácido peracético o el ácido m-cloroperoxibenzoico en un disolvente, como un hidrocarburo halogenado p. ej. diclorometano o un alcohol por ejemplo, terc-butanol a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

Las piridinas productos intermedios de fórmula (6) del Esquema 1 se pueden obtener por los métodos corrientes como por ejemplo mediante la reacción de Sandmeyer. Así, por ejemplo un bromuro de fórmula (6) se puede preparar mediante el tratamiento de una arilamina de fórmula (7) con un nitrito de alquilo, por ejemplo nitrito de t-butilo y una sal de cobre, por ejemplo bromuro de cobre(II) en presencia de un disolvente, por ejemplo un nitrilo como el acetonitrilo a una temperatura entre aproximadamente 0° y 65°C.

Las aminas de fórmula (7) se pueden formar a partir de 2-halopiridin-3-carbonitrilos de fórmula (8) mediante la reacción con un reactivo de fórmula $HXCH_2CO_2Et$ [donde Et es un grupo etilo y X es un átomo de –O– o –S– o un grupo –NH–]. La reacción se puede realizar en presencia de un disolvente como una amida sustituida por ejemplo dimetilformamida o un éter p. ej. un éter cíclico como tetrahidrofurano o un alcohol como etanol en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica como carbonato de sodio o un hidruro p. ej. hidruro de sodio o una base orgánica como 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno o una trialquilamina como la trietilamina a una temperatura entre aproximadamente 0°C y 100°C. Los materiales de partida del carbonitrilo son fácilmente accesibles o se pueden obtener a partir de compuestos conocidos usando los procedimientos corrientes.

En otro proceso de acuerdo con la invención, un compuesto de fórmula (1) en el cual A es un grupo $–C(R^b)=$, X es un átomo de –O– o –S– o un grupo -NH– e Y es un grupo –C(CN)= se puede preparar usando las reacciones que se exponen en el Esquema 2 a continuación:

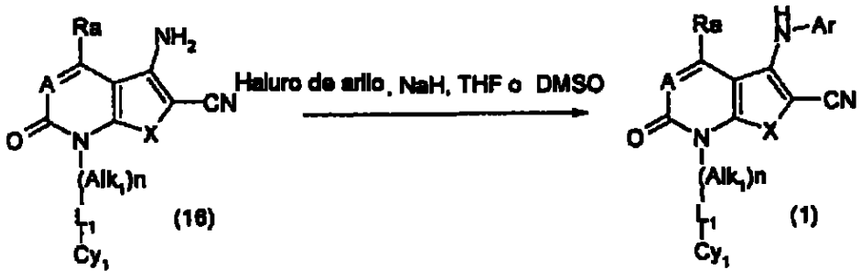
Esquema 2



Por lo tanto en el Esquema 2, un producto intermedio 2-ciano de fórmula (9) se puede aminar y alquilar o arilar en un paso final para producir un compuesto de la invención usando las reacciones y reactivos descritos antes con relación a la aminación, alquilación y arilación de productos intermedios de fórmula (4). Los nitrilos de fórmula (9) se pueden obtener mediante deshidratación de la amida correspondiente de fórmula (10) usando un agente de deshidratación como anhídrido trifluoroacético en presencia de una base como piridina en un disolvente, por ejemplo un hidrocarburo halogenado como diclorometano aproximadamente a temperatura ambiente. Alternativamente, se puede usar cloruro cianúrico en un disolvente como dimetilformamida a una temperatura entre aproximadamente 0°C y 110°C. Las amidas de fórmula (10) se pueden obtener a partir de los ácidos correspondientes de fórmula (11) usando los procedimientos convencionales, por ejemplo mediante reacción con 1,1'-carbonildiimidazol y amoníaco acuoso en un disolvente como dimetilformamida a temperatura ambiente. Los ácidos productos intermedios de fórmula (11) se pueden preparar mediante hidrólisis de los ésteres de fórmula (4) usando una base como hidróxido de litio en agua y un disolvente como el tetrahidrofurano.

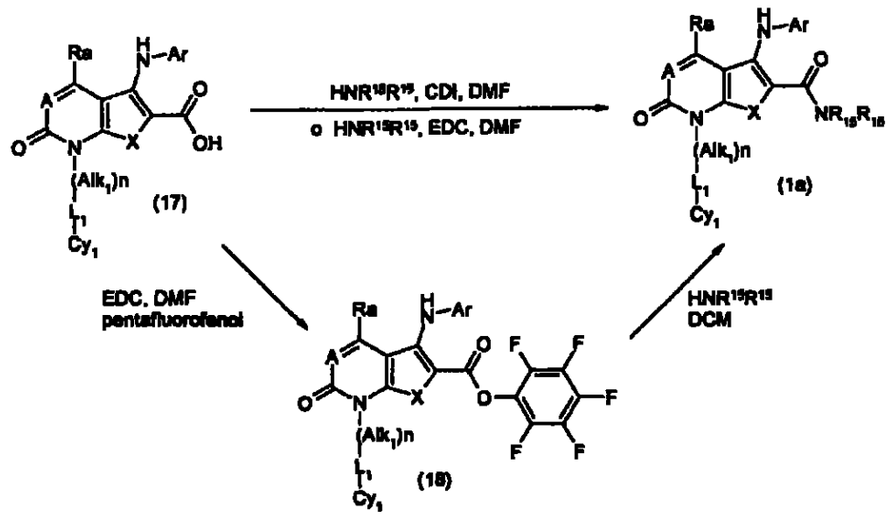
En otro proceso de acuerdo con la invención, un compuesto de fórmula (1) en el cual A es un grupo –C(R^b)=, X es un átomo de –O– o –S–, Y es un grupo –C(CN)=, Ar es un grupo heteroaromático y Alk^1, L, n y Cy^1 son como se los definió previamente, se puede preparar mediante sustitución nucleofílica aromática de un haluro de heteroarilo adecuadamente activado con un compuesto de fórmula (16). Esta reacción se puede realizar en un disolvente orgánico como un éter, p. ej. tetrahidrofurano o dialquilamida p. ej. dimetilformamida o un disolvente como dimetilsulfóxido en presencia de una base inorgánica como hidruro de sodio a una temperatura elevada entre 50-80°C. Los haluros de heteroarilo adecuadamente activados incluyen halopiridinas p. ej. una cloropiridina como 2,6-dicloropiridina o N-óxidos de

halopiridina p. ej. un N-óxido de cloropiridina como el 2-cloro-6-metilpiridin-N-óxido.



Las amidas de fórmula (1a) se pueden obtener a partir de los ácidos de fórmula (17) usando los procedimientos convencionales como los descritos en el Esquema (4).

Esquema 4

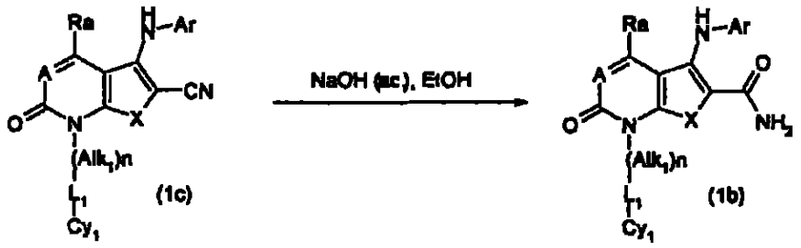


De este modo las amidas se pueden formar mediante la reacción del ácido (17) con 1,1'-carbonildiimidazol y una amina de fórmula $HNR^{15}R^{15}$ (donde cada R^{15} es independientemente H o R^{11} según se describió previamente) o amoníaco acuoso en un disolvente p. ej. una amida disolvente como la dimetilformamida a una temperatura entre aproximadamente la temperatura ambiente y 60°C. Alternativamente el ácido se puede hacer reaccionar con un agente activador como una carbodiimida p. ej. 1-(3-dimetilaminopropil)-3-

etilcarbodiimida o N,N'-diciclohexilcarbodiimida y la amina $HNR^{15}R^{15}$ opcionalmente en presencia de una base como una amina p. ej. trietilamina o N-metilmorfolina en un disolvente como dimetilformamida o un éter p. ej. tetrahidrofurano o un hidrocarburo halogenado, p. ej. diclorometano a una temperatura entre aproximadamente la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En otro procedimiento, la reacción de un ácido de fórmula (17) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y pentafluorofenol en un disolvente como una amida disolvente p. ej. DMF aproximadamente a temperatura ambiente proporciona un éster de pentafluorofenilo de fórmula (18). Las amidas de fórmula (1a) se pueden preparar a continuación mediante la reacción de este éster con aminas de fórmula $HNR^{15}R^{15}$ o amoníaco acuoso en un disolvente como un hidrocarburo halogenado p. ej. diclorometano aproximadamente a temperatura ambiente. Los ácidos productos intermedios de fórmula (17) se pueden preparar mediante hidrólisis de los ésteres de fórmula (1) descritos en el Esquema 1 usando una base como un hidróxido de un metal alcalino p. ej. hidróxido de sodio o hidróxido de litio en agua, y un disolvente como el tetrahidrofurano o un alcohol como el etanol a una temperatura entre aproximadamente la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

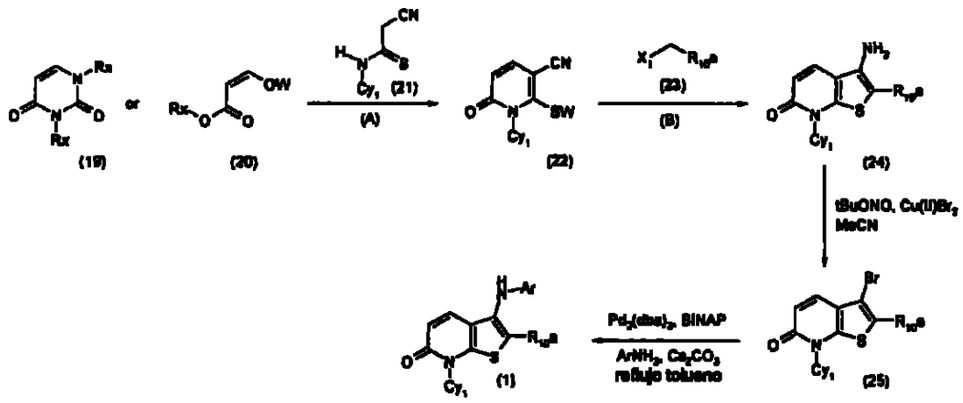
Las amidas de fórmula (1a) también se pueden preparar directamente a partir de los ésteres de fórmula (1) descritos en el Esquema 1 mediante calentamiento con una amina de fórmula $HNR^{15}R^{15}$ hasta la temperatura de reflujo de esa amina ya sea a la presión atmosférica o bajo presión en un tubo presurizado. Las carboxamidas de fórmula (1b) en las que X es un átomo de –O– o –S– e Y es un grupo $–C(CONH_2)=$, y donde A, Ar, Alk^1, L, n y Cy^1 son como se los definió previamente también se pueden preparar mediante la reacción de un éster de fórmula (1) con amoníaco líquido en un disolvente como 2-etoxietanol a presión elevada (200-400 psi) en un recipiente a presión Parr y a una temperatura entre 60-120°C. En otro proceso las carboxamidas de fórmula (1b) como las descritas antes también

se podrían preparar mediante hidrólisis de un nitrilo de fórmula (1c) con una base como un hidróxido de un metal alcalino p. ej. hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en agua con un disolvente como un alcohol p. ej. etanol a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo.



En otro proceso los compuestos de fórmula (1) en los que A es un grupo -C(H)=, R^a es H, X es un átomo de –S–, Y es un grupo $–C(CR^{10a})=$ donde R^{10a} es un grupo –CN, $–NO_2$, $–CONH_2$, $–CONHR^{11}$, $–CON(R^{11})_2$, $–COR^{11}$ o $-CO_2Alk^6$, L es un enlace covalente, n = 0 y Cy^1, R^{11}, Alk^6 y Ar son como se los definió previamente se pueden preparar mediante las reacciones que se exponen en el Esquema 5.

Esquema 5



Así, en el paso (A) del esquema de reacción un compuesto de fórmula (19) o (20), donde Rx es un grupo alquilo opcionalmente sustituido p. ej. metilo y W

es un átomo de hidrógeno, un ion metálico o una sal de amina, se puede hacer reaccionar con una tioamida de fórmula (21). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base. Las bases apropiadas pueden incluir, pero no exclusivamente, las bases de litio como n-butil o t-butil-litio o diisopropilamida de litio (LDA), o silazanos p. ej. hexametildisilazano de litio (LiHMDS) o hexametildisilazano de sodio (NaHMDS), o un carbonato, p. ej. carbonato de potasio, un alcóxido, p. ej. etóxido de sodio, metóxido de sodio, t-butóxido de potasio, un hidróxido p. ej. NaOH o un hidruro, p. ej. hidruro de sodio, o una amina orgánica p. ej. trietilamina o N,N-diisopropiletilamina o una amina cíclica, como N-metilmorfolina o piridina. La reacción se puede realizar en un disolvente orgánico como una amida p. ej. una amida sustituida como dimetilformamida, un éter p. ej. un éter cíclico como tetrahidrofurano o dioxano o un alcohol p. ej. metanol, etanol o propanol o acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En un aspecto particular del proceso la reacción se logra usando un alcóxido como base, especialmente etóxido de sodio o metóxido de sodio en un disolvente alcohólico, especialmente etanol a la temperatura de reflujo.

Los productos intermedios de fórmula (19), cuando no están comercialmente disponibles, se pueden preparar usando la metodología corriente. (Consulte, por ejemplo, Mir Hedayatullah, J. Heterocyclic Chem., *18*, 339, (1981)). De igual manera, los productos intermedios de fórmula (20) cuando no están comercialmente disponibles, se pueden preparar usando la metodología corriente. Por ejemplo se pueden preparar *in situ* mediante la reacción de un acetato p. ej. acetato de etilo con una base como metóxido de sodio seguida del agregado de un formiato p. ej. formiato de metilo.

De manera similar, los productos intermedios de fórmula (21), si no están comercialmente disponibles, se pueden preparar usando métodos conocidos por los técnicos de la profesión (consulte, por ejemplo Adhikari et al, Aust. J.

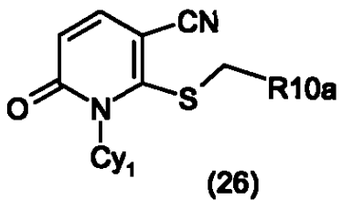
Chem., 52, 63-67, (1999)). Por ejemplo, un isotiocianato de fórmula Cy^1NCS se puede hacer reaccionar con acetonitrilo en presencia de una base p. ej. NaHMDS en un disolvente adecuado p. ej. tetrahidrofurano, opcionalmente a una temperatura baja, p. ej. de aproximadamente -78°C. Según la naturaleza del grupo Cy^1, el producto intermedio de fórmula (21) se puede preparar *in situ*, por ejemplo, utilizando métodos como los que se describió aquí, seguido del agregado posterior de un compuesto de fórmula (19) o (20).

Durante el curso de este proceso se puede formar un producto intermedio de fórmula (22). Si se desea el producto intermedio se puede aislar al final del paso (A) y posteriormente hacer reaccionar con producto intermedio (23) para formar la amina deseada (24). En algunos casos, sin embargo, puede ser ventajoso no aislar el producto intermedio de fórmula (22) y la reacción (B) se puede llevar a cabo directamente con la mezcla de reacción del paso (A).

Si se utiliza un disolvente diferente durante la segunda etapa del proceso, puede ser necesario evaporar, al vacío, el disolvente de la primera etapa del proceso antes de seguir adelante con la segunda etapa. Una vez evaporado, los sólidos crudos del paso (A) se pueden usar en la etapa siguiente o se pueden purificar, por ejemplo, por cristalización, para producir un producto intermedio aislado, como un compuesto de fórmula (22).

Durante el paso (B) del proceso se puede agregar entonces un producto intermedio de fórmula (23) a la mezcla de reacción o a los sólidos crudos o al producto purificado del paso (A) en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen, pero no exclusivamente, amidas p. ej. una amida sustituida como dimetilformamida, alcoholes p. ej. etanol, metanol o alcohol isopropílico, éteres p. ej. un éter cíclico como tetrahidrofurano o dioxano o acetonitrilo. La reacción se puede realizar a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo.

Durante el curso del paso (B) se puede observar o incluso aislar un producto intermedio de fórmula (26):



(26)

dependiendo de la naturaleza del grupo R. El intermedio de fórmula (26) se puede convertir en un compuesto de fórmula (24) usando los métodos descritos anteriormente. En esta situación puede ser necesario agregar una base, para que la reacción se complete. Entre las bases apropiadas se encuentran los carbonatos p. ej. carbonato de cesio o potasio, o alcóxidos p. ej. el *t*-butóxido de potasio, o hidruros p. ej. hidruro de sodio o aminas orgánicas p. ej. trietilamina o N,N-diisopropiletilamina o aminas cíclicas, como N-metilmorfolina o piridina.

Las aminas de fórmula (24) se pueden convertir en los bromuros de fórmula (25) por los métodos corrientes como por ejemplo por la reacción de Sandmeyer como se describió previamente para los compuestos de fórmula (7). Los compuestos de fórmula (1) se pueden preparar a continuación a partir de estos bromuros mediante las reacciones de aminación catalizadas con paladio como ya se describió.

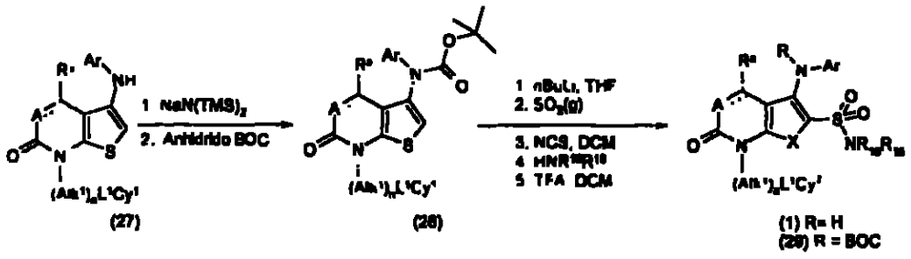
Se apreciará que los productos intermedios de fórmula (23) cuando no están comercialmente disponibles se pueden preparar utilizando los métodos corrientes conocidos por los técnicos de la profesión. Por ejemplo, los grupos alcohol se pueden convertir en grupos salientes, como átomos de halógeno o grupos sulfoniloxi usando condiciones conocidas por los técnicos con experiencia. Por ejemplo, un alcohol se puede hacer reaccionar con cloruro de tionilo en un hidrocarburo halogenado p. ej. diclorometano para producir el

cloruro correspondiente. También se puede usar en la reacción una base p. ej. trietilamina.

Se apreciará que los productos intermedios, como los productos intermedios (19), (20), (21) o (23), si no están comercialmente disponibles, también se pueden preparar por los métodos conocidos por los técnicos de la profesión siguiendo procedimientos documentados en las referencias como Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-15 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-19 (John Wiley and Sons, 1999), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Ed. Katritzky et al, Volúmenes 1-8, 1984 y Volúmenes 1-11, 1994 (Pergamon), Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Ed. Katritzky et al, Volúmenes 1-7, 1995 Pergamon), Comprehensive Organic Synthesis, Ed. Trost y Flemming, Volúmenes 1-9, (Pergamon, 1991), Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis Ed. Paquette, Volúmenes 1-8 (John Wiley and Sons, 1995), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) y March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1992).

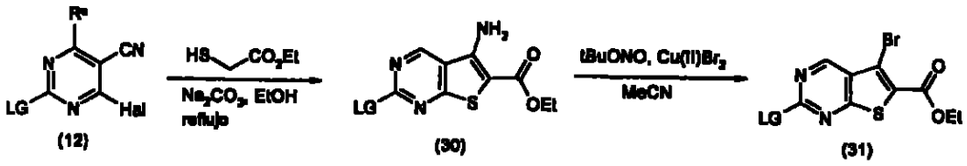
Según otro aspecto de la invención se puede preparar un compuesto de fórmula (1) en el que X es un átomo de –S– e Y es un grupo $-C(S(O)_2NR^{18}R^{18})=$ (donde cada sustituyente R^{18} es independientemente H o R^{11} como se definió previamente) por la ruta que se expone en el Esquema 6.

Esquema 6



Así, se puede obtener un compuesto de fórmula (28) mediante la reacción de un compuesto de fórmula (27) con una base amida metálica como bis(trimetilsilil)amida sódica en un disolvente como un éter p. ej. un éter cíclico como tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente 0°C y después agregando dicarbonato de di-*terc*-butilo en un disolvente como tetrahidrofurano y agitando a temperatura ambiente. A continuación se puede preparar un compuesto de fórmula (1) siguiendo la siguiente secuencia de reacción. Un compuesto de fórmula (28) se trata con una base como un alquil-litio, p. ej. n-butil-litio en un disolvente como un éter p. ej. un éter cíclico como tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente -78°C. Se hace burbujear gas de dióxido de azufre a través de la mezcla de reacción antes de permitir que la reacción se caliente hasta temperatura ambiente. Los disolventes se eliminan al vacío y el material crudo se disuelve en un disolvente como un hidrocarburo halogenado, p. ej. diclorometano y la mezcla se trata con un reactivo de cloración como N-clorosuccinimida a aproximadamente temperatura ambiente. Después se puede agregar una amina de fórmula $HNR^{16}R^{16}$ o amoníaco a la mezcla de reacción para producir un compuesto de fórmula (29), dónde R =*t*-butoxicarbonilo. A continuación se puede preparar una sulfonamida de fórmula (1) tratando un compuesto de fórmula (29) con un ácido p. ej. un ácido mineral como HCl o un ácido orgánico como ácido trifluoroacético en un disolvente como un hidrocarburo halogenado p. ej. diclorometano. Los productos intermedios de fórmula (27) se pueden obtener mediante descarboxilación de compuestos de fórmula (17) con un ácido como un ácido mineral p. ej. HCl en un disolvente como un éter p. ej. un éter cíclico p. ej. tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a una temperatura desde 50°C hasta la temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula (1) en los que A es un átomo de –N= se pueden obtener utilizando las rutas sintéticas de los Esquemas (1) y (2) con una pirimidina de fórmula (12) como material de partida:



donde Hal es un átomo de halógeno como un átomo de cloro y LG es un halógeno como cloro o un grupo como metilsulfanilo o metilsulfonilo. Se conocen compuestos (30) y análogos, en los que LG es un grupo metilsulfanilo, [Santilli et al, J. Heterocycl. Chem. *8*, 445-453 (1971)]. Un compuesto de fórmula (30) se puede someter a una reacción como la reacción de Sandmeyer como se describió para los compuestos de fórmula (7) para proporcionar un bromuro de fórmula (31). En los pasos posteriores el grupo metilsulfanilo u otro grupo saliente LG presente en los compuestos como (31) se puede hidrolizar usando una base como el hidróxido de sodio o potasio en un disolvente como un alcohol p. ej. metanol o etanol a una temperatura elevada, p.ej. la temperatura de reflujo. Alternativamente, el grupo LG se puede convertir primero en un éter mediante la reacción con un alcóxido como metóxido de sodio o fenilmetanolato de sodio en un disolvente, p. ej. un alcohol como metanol o etanol a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo, y a continuación el éter se puede romper usando los procedimientos corrientes como mediante reducción con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador como un catalizador de paladio, p. ej. paladio sobre carbón, o cuando el éter es un éter de alquilo, mediante reacción con un haluro de trialquilsililo como cloruro de trimetilsililo, en presencia de un haluro inorgánico como yoduro de sodio en un disolvente como un hidrocarburo halogenado, p. ej. diclorometano o en un nitrilo p. ej. acetonitrilo. Esto revelará la funcionalidad de la pirimidinona que se puede o bien alquilar o arilar según se describió para los compuestos de fórmula (4) y

se puede convertir en los compuestos de fórmula (1) como se describió previamente.

Los compuestos de la invención y los productos intermedios de ellos en los que A representa un grupo $-N(R^b)-$ o $-C(R^b)(R^c)-$ se pueden generar a partir de los compuestos correspondientes de la invención o los productos intermedios de ellos en los que A representa un grupo $-N=$ o $-C(R^b)=$ mediante reducción, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica usando un catalizador metálico como paladio sobre carbón en presencia de gas de hidrógeno a presión elevada en un disolvente como un alcohol, p. ej. etanol opcionalmente a una temperatura elevada entre p. ej. 40°C y 60°C.

Cuando en los procesos generales descritos anteriormente los productos intermedios como los agentes alquilantes de fórmula $Cy^1L^1(Alk^1)_nZ$, los reactivos de fórmula $HXCH_2CO2Et$ y cualquier otro producto intermedio necesario en la síntesis de los compuestos de la invención no esté disponible comercialmente ni sea conocido en la bibliografía, se pueden obtener fácilmente a partir de compuestos conocidos más sencillos mediante uno o más métodos sintéticos corrientes empleando sustitución, oxidación, reducción o reacciones de ruptura. Los enfoques particulares de sustitución incluyen alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, tioacilación, halogenación, sulfonilación, nitración, formilación y los procedimientos de acoplamiento convencionales. Se apreciará que estos métodos también se pueden usar para obtener o modificar otros productos intermedios y en particular compuestos de fórmula (1) cuando en esos compuestos existan grupos funcionales adecuados. En los Ejemplos de aquí en adelante se dan ejemplos particulares de tales métodos.

Así, por ejemplo los sustituyentes halógeno aromáticos de los compuestos se pueden someter al intercambio halógeno-metal con una base, por ejemplo una base de litio como n-butil o t-butil-litio, opcionalmente a baja

temperatura, p. ej. aproximadamente a -78°C, en un disolvente como tetrahidrofurano y después enfriar rápidamente con un electrófilo para introducir un sustituyente deseado. Así, por ejemplo, se puede introducir un grupo formilo usando dimetilformamida como electrófilo, se puede introducir un grupo tiometilo usando dimetildisulfuro como electrófilo, se puede introducir un grupo alcohol usando un aldehído como electrófilo y se puede introducir un ácido usando dióxido de carbono como electrófilo. Los ácidos aromáticos de fórmula $ArCO_2H$ también se pueden generar enfriando rápidamente los reactivos de Grignard de fórmula ArMgHal con dióxido de carbono.

Los ácidos aromáticos de fórmula $ArCO_2H$ generados por este método y los compuestos que contienen ácido en general se pueden convertir en los derivados activados, p. ej. haluros de ácido mediante reacción con un agente halogenante como haluro de tionilo p. ej. cloruro de tionilo, un trihaluro de fósforo como tricloruro de fósforo o un pentahaluro de fósforo como pentacloruro de fósforo opcionalmente en un disolvente inerte como un hidrocarburo aromático p. ej. tolueno o un hidrocarburo clorado p. ej. diclorometano a una temperatura entre aproximadamente 0°C y la temperatura de reflujo, o se pueden convertir en las amidas de Weinreb de fórmula ArC(O)N(OMe)Me mediante la conversión al haluro de ácido como se acaba de describir y la subsiguiente reacción con una amina de fórmula HN(OMe)Me o una sal de ésta, opcionalmente en presencia de una base como una amina orgánica, p. ej. trietilamina en un disolvente inerte como un hidrocarburo aromático p. ej. tolueno o un hidrocarburo clorado p. ej. diclorometano a una temperatura entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de la invención y los productos intermedios de ellos se pueden preparar mediante alquilación, arilación o heteroarilación. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo $-L^1H$ (donde L^1 es un

átomo o grupo de unión) se pueden tratar con un agente alquilante Cy^1Z^2 en el cual Z^2 es un átomo o grupo saliente como un átomo de halógeno, p. ej. un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo sulfoniloxi como un alquilsulfoniloxi, p. ej. trifluorometilsulfoniloxi o un grupo arilsulfoniloxi, p. ej. p-toluensulfoniloxi.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base como un carbonato, p. ej. carbonato de cesio o potasio, un alcóxido, p. ej. t-butóxido de potasio, o un hidruro, p. ej. hidruro de sodio, en un disolvente dipolar aprótico como una amida, p. ej. una amida sustituida como dimetilformamida o un éter, p. ej. un éter cíclico como tetrahidrofurano.

En otro ejemplo, los compuestos que contienen un grupo $-L^2H$ como los que se definió anteriormente se pueden funcionalizar por acilación o tioacilación, por ejemplo mediante la reacción con los agentes alquilantes que se acaba de describir pero en los cuales Z^2 es reemplazado por un grupo $-C(O)Z^3$, $C(S)Z^3$, $-N(R^2)COZ^3$ o $-N(R^2)C(S)Z^3$ en los cuales Z^3 es un átomo o grupo saliente como se describió para Z^2. La reacción se puede realizar en presencia de una base, como un hidruro, p. ej. hidruro de sodio o una amina, p. ej. trietilamina o N-metilmorfolina, en un disolvente como un hidrocarburo halogenado, p. ej. diclorometano o tetracloruro de carbono o una amida, p. ej. dimetilformamida, por ejemplo a temperatura ambiente. Alternativamente, la acilación se puede llevar a cabo en las mismas condiciones con un ácido (por ejemplo uno de los agentes alquilantes descritos anteriormente en los que Z^2 es reemplazado por un grupo $-CO_2H$) en presencia de un agente de condensación, por ejemplo una diimida como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o N,N'-diciclohexilcarbodiimida, o un benzotriazol como hexafluorofosfato de [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] ventajosamente en presencia de un catalizador como un compuesto N-hidroxi p. ej. un N-hidroxitriazol como 1-hidroxibenzotriazol. Alternativamente

el ácido se puede hacer reaccionar con un cloroformiato, por ejemplo cloroformiato de etilo, antes de la reacción de acilación deseada.

En otro ejemplo los compuestos se pueden obtener por sulfonilación de un compuesto que contiene un grupo –OH mediante reacción con uno de los agentes alquilantes anteriores pero en los que Z^2 es reemplazado por un grupo –S(O)Hal o $–SO_2Hal$ [en los que Hal es un átomo de halógeno como un átomo de cloro] en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica como hidruro de sodio en un disolvente como una amida, por ejemplo, una amida sustituida como la dimetilformamida por ejemplo a temperatura ambiente.

En otro ejemplo, los compuestos que contienen un grupo $–L^2H$ como los que se definió anteriormente se pueden acoplar con uno de los agentes de alquilación que se acaba de describir pero en los que Z^2 es reemplazado por un grupo –OH en un disolvente como tetrahidrofurano en presencia de una fosfina, p. ej. trifenilfosfina y un activador como azodicarboxilato de dietilo, diisopropilo o dimetilo.

Los grupos éster como $–CO_2Alk^6$ y $–CO_2R^4$ de los compuestos de fórmula (1) y los productos intermedios de ellos se pueden convertir en los ácidos correspondientes [$–CO_2H$] mediante hidrólisis catalizada por ácido o base dependiendo de la naturaleza del grupo Alk^6 o R^4. La hidrólisis catalizada por ácido o base se puede lograr por ejemplo mediante el tratamiento con un ácido orgánico o inorgánico, p. ej. ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico p. ej. diclorometano o un ácido mineral como ácido clorhídrico en un disolvente como dioxano o un hidróxido de un metal alcalino, p. ej. hidróxido de litio en un alcohol acuoso, p. ej. metanol acuoso.

En otro ejemplo $–OR^6$ [donde R^6 representa un grupo de alquilo como un grupo metilo] de los compuestos de fórmula (1) y los productos intermedios

de ellos se pueden romper en el alcohol –OH correspondiente mediante reacción con tribromuro de boro en un disolvente como un hidrocarburo halogenado, p. ej. diclorometano a baja temperatura, por ejemplo aproximadamente a -78°C.

Los grupos alcohol [–OH] también se pueden obtener mediante hidrogenación de un grupo $–OCH_2R^{31}$ correspondiente (donde R^{31} es un grupo arilo) usando un catalizador metálico, por ejemplo paladio en un soporte como carbono en un disolvente como etanol en presencia de formiato de amonio, ciclohexadieno o hidrógeno, entre aproximadamente la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En otro ejemplo, los grupos –OH se pueden generar a partir del éster correspondiente [p. ej. $–CO_2Alk^6$] o aldehído [–CHO] mediante reducción, usando por ejemplo un hidruro metálico complejo como hidrudo de litio y aluminio o borohidruro de sodio en un disolvente como metanol.

En otro ejemplo, los grupos alcohol –OH de los compuestos se pueden convertir en el grupo $–OR^6$ correspondiente por acoplamiento con un reactivo R^6OH en un disolvente como tetrahidrofurano en presencia de una fosfina, p. ej. trifenilfosfina y un activador como azodicarboxilato de dietilo, diisopropilo, o dimetilo.

Los grupos aminosulfonilamino [$–NHSO_2NH_2$] de los compuestos se pueden obtener, en otro ejemplo, mediante reacción de una amina [$–NH_2$] correspondiente con sulfamida en presencia de una base orgánica como piridina a temperatura elevada, p. ej. la temperatura de reflujo.

En otro ejemplo los compuestos que contienen un grupo $–NHCSR^7$ o $–CSNHR^7$ se pueden preparar por tratamiento de un compuesto correspondiente que contenga un grupo $–NHCOR^7$ o $–CONHR^7$ con un reactivo de tiación, como el reactivo de Lawesson o P_2S_5, en un disolvente

anhidro, por ejemplo un éter cíclico como tetrahidrofurano, a temperatura elevada como la temperatura de reflujo.

En otro ejemplo los grupos amina ($-NH_2$) se pueden alquilar usando un proceso de alquilación reductora empleando un aldehído y un reductor. Los reductores adecuados incluyen los borohidruros por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio. La reducción se puede llevar a cabo en un disolvente como un hidrocarburo halogenado, p. ej. diclorometano, una cetona como la acetona, o un alcohol, p. ej. etanol, cuando sea necesario en presencia de un ácido como el ácido acético aproximadamente a temperatura ambiente. Alternativamente, la amina y el aldehído se pueden hacer reaccionar inicialmente en un disolvente como un hidrocarburo aromático p. ej. tolueno y luego someterse a hidrogenación en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio en un soporte como carbono, en un disolvente como un alcohol, p. ej. etanol.

En otro ejemplo, los grupos amina [$-NH_2$] de los compuestos de fórmula (1) y los productos intermedios de ellos se pueden obtener mediante hidrólisis a partir de una imida correspondiente por reacción con hidrazina en un disolvente como un alcohol, p. ej. etanol a temperatura ambiente.

En otro ejemplo, un grupo nitro [$-NO_2$] se puede reducir a una amina [$-NH_2$], por ejemplo mediante hidrogenación catalítica usando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio en un soporte como carbono en un disolvente como un éter, p. ej. el tetrahidrofurano o un alcohol p. ej. metanol, o mediante reducción química por ejemplo de un metal, p. ej. estaño o hierro, en presencia de un ácido como ácido clorhídrico.

En otro ejemplo los grupos amina ($-CH_2NH_2$) de los compuestos de fórmula (1) y los productos intermedios de ellos se pueden obtener mediante

reducción de nitrilos (–CN), por ejemplo mediante hidrogenación catalítica usando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio en un soporte como carbono, o níquel Raney®, en un disolvente como un éter p. ej. un éter cíclico como tetrahidrofurano o un alcohol p. ej. metanol o etanol, opcionalmente en presencia de solución de amoníaco a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, o mediante reducción química usando por ejemplo un hidruro metálico por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, en un disolvente como un éter p. ej. un éter cíclico como tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo.

En otro ejemplo, los átomos de azufre de los compuestos, por ejemplo cuando están presentes en un grupo L^1 o L^2 se puede oxidar al sulfóxido o sulfona correspondiente usando un oxidante como un peroxiácido, p. ej. el ácido 3-cloroperoxibenzoico, en un disolvente inerte como un hidrocarburo halogenado, p. ej. diclorometano, aproximadamente a temperatura ambiente.

En otro ejemplo los N-óxidos de los compuestos de fórmula (1) en general se pueden preparar por ejemplo por oxidación de la base nitrogenada correspondiente como se describió antes con relación a la preparación de productos intermedios de fórmula (5).

Las sales de los compuestos de fórmula (1) se pueden preparar mediante reacción de los compuestos de fórmula (1) con una base apropiada en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados p. ej. un disolvente orgánico como un éter p. ej. éter dietílico, o un alcohol, p. ej. etanol usando los procedimientos convencionales.

Cuando se desee obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (1) éste se puede producir a partir de una mezcla de enantiómeros

correspondiente usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver los enantiómeros.

Así, por ejemplo los derivados diastereoisoméricos, p. ej. las sales, se pueden producir mediante reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (1) p. ej. un racemato, y un compuesto quiral apropiado, p. ej. una base quiral. Los diastereoisómeros se pueden separar después por cualquier medio conveniente, por ejemplo mediante cristalización y el enantiómero deseado se puede recuperar, p. ej. mediante tratamiento con un ácido en el caso en que el diastereoisómero sea una sal.

En otro proceso de resolución procese un racemato de fórmula (1) se puede separar usando Cromatografía Líquida de Alta Resolución quiral. Alternativamente, si se desea un enantiómero particular se puede obtener usando un producto intermedio quiral apropiado en uno de los procesos descritos anteriormente. Alternativamente, un enantiómero particular se puede obtener realizando una biotransformación enzimática específica del enantiómero p. ej. una hidrólisis de un éster usando una esterasa y después purificando sólo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del antípoda del éster sin reaccionar.

También se pueden usar cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con los productos intermedios o los productos finales cuando se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Todas las temperaturas son en °C. Se utilizan las abreviaturas siguientes:

NMM - N-metilmorfolina;	EtOAc - acetato de etilo;
MeOH - metanol;	BOC – butoxicarbonilo;
DCM - diclorometano;	AcOH - ácido acético;

DIPEA - diisopropiletilamina; EtOH - etanol;
Pyr - piridina; Ar - arilo;
DMSO - dimetilsulfóxido; iPr - isopropilo;
Et_2O - éter dietílico; Me - metilo;
THF – tetrahidrofurano; h – hora;
MCPBA - ácido 3-cloroperoxibenzoico; NBS - N-bromosuccinimida;
FMOC - 9-fluorenilmetoxicarbonilo; r.t. – temperatura ambiente;
DBU - 1,8-diazabiciclo[5,4-0]undec-7-eno;
EDC – clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida;
HOBT - 1-hidroxibenzotriazol hidratado;
BINAP - 2,2'-bis(difenilfosfino)-1-1'-binaftilo;
DMF - N,N-dimetilformamida;
DME - Éter dimetílico de etilenglicol
p.s.i. - libras por pulgada cuadrada

Todos los RMN se obtuvieron a 300 MHz o 400 MHz.

Los compuestos se nombraron con ayuda o bien de Beilstein Autonom suministrado por MDL Information Systems GmbH, Theodor-Heuss-Allee 108, D-60486 Frankfurt, Alemania o ACD Labs Name (v.5.0 o v.6.0) suministrado por Advanced Chemical Development, Toronto, Canadá.

Los tiempos de retención de LCMS (TR) citados se generaron en un LC/MS Hewlett Packard 1100 usando el siguiente método: columna Phenomenex Luna 3µ C_{18}(2) 50 x 4,6 mm; la fase móvil A = ácido fórmico en agua al 0,1 %; fase móvil B = ácido fórmico en MeCN al 0,1 %; velocidad de flujo de 0,9 $mLmin^{-1}$, temperatura de la columna 40°C.

Gradiente:	Tiempo	% de B
	Inicial	5
	2,00	95

3,00	95
5	fin

Donde se estableció se usaron condiciones de LCMS alternativas (Condiciones B):

Los tiempos de retención de LCMS (TR) citados se generaron en un sistema LC/MS Hewlett Packard 1100/ThermoFinnigan LCQ Duo usando ionización por electronebulización y el método de cromatografía líquida (LC) siguiente: columna Phenomenex Luna $C_{18}(2)$ 5µ 100 mm x 4,6 mm; fase móvil A = ácido fórmico en agua al 0,08 %; fase móvil B = acido fórmico en MeCN al 0,08 %; velocidad de flujo 3,0 $mLmin^{-1}$, temperatura de la columna 35°C.

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	95,0	5,0
4,40	5,0	95,0
5,30	5,0	95,0
5,32	95,0	5,0
6,50	95,0	5,0

Producto intermedio 1

3-aminotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-cloro-3-cianopiridina (330 g), 2-mercaptoacetato de etilo (361,2 g), carbonato de sodio (265 g) y EtOH (1,2 L) se calentó a reflujo durante 4,5 horas. A continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó a agua (10 L) y el agregado se lavó con agua (5 L). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos y después se filtró. La torta de filtración se lavó con dos porciones de agua (2 x 2,5 L) y se secó con bomba. Los sólidos se secaron al vacío hasta peso constante a 45°C para producir el compuesto del título como un sólido marrón (493,1 g, 93,2 %). δH ($CDCl_3$) 8,68 (1H, dd, *J* 4,7, 1,2 Hz); 7,93 (1H, dd, *J* 8,5, 1,2 Hz); 7,29 (1H, dd, *J* 8,5, 4,7 Hz); 5,90 (2H, b); 4,38 (2H, q, *J* 7,0 Hz); 1,40 (3H, t, *J* 7,0 Hz). LCMS TR 2,9 minutos, 223 $(M+H)^+$

Producto intermedio 2

3-bromotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

El producto intermedio 1 (363,6 g) se agregó en porciones durante dos horas a una mezcla de bromuro de cobre(II) (403,3 g), nitrito de t-butilo (220,6 g) y acetonitrilo (3,6 L) y se agitó a una temperatura de 20 a 25°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas antes de que se agregara lentamente a HCl (ac.) 2 M (4,2 L). La mezcla de reacción en suspensión se filtró y los sólidos

se lavaron con agua (500 mL). El filtrado combinado se extrajo con acetato de etilo (8 L), esta solución de acetato de etilo se lavó con HCl (ac.) 2 M (2,2 L). Los sólidos se disolvieron en acetato de etilo (6 L), esta solución se lavó dos veces con HCl (ac.) 2 M (4,4 L y 2,2 L). A continuación las dos soluciones de acetato de etilo se combinaron y se lavaron con HCl (ac.) 2 M (2,2 L) y dos veces con agua (2 x 2 L). Después la solución de acetato de etilo se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío a 40 mbar y 60°C para obtener un residuo sólido. Éste se deshizo y se secó al vacío hasta peso constante a 45°C para producir el compuesto del título como un sólido marrón (458,5 g, 97,9 %), δH (DMSO-d6) 8,89 (1H, d, *J* 4,7 Hz); 8,47 (1H, d, *J* 8,6 Hz); 7,71 (1H, dd, *J* 8,6, 4,7 Hz); 4,46 (2H, q, *J* 7,2 Hz); 1,40 (3H, t, *J* 7,2 Hz). LCMS TR 3,8 minutos, 288 $(M+H)^+$

Producto intermedio 3

N-óxido de 3-bromotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de producto intermedio 2 (214 g; 0,747 Mol) en DCM (2.140 mL) en atmósfera de nitrógeno se le agregó MCPBA (240 g al 70 % = 168 g; 0,97 Mol) en porciones durante 0,5 h. A continuación la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con agua (800 mL) y se ajustó el pH a 8,5 con solución de carbonato de sodio al 10 % p/v (1.250 mL). Se eliminó la capa acuosa básica y la capa orgánica se lavó con agua hasta pH 7. La capa orgánica se concentró al vacío y se recuperó el producto del título crudo como un sólido de color canela. El producto crudo se purificó por suspensión en éter terc-butilmetílico (600 mL) durante 1 h a 0-5°C para obtener el compuesto del título (174 g, 77 %). δH ($CDCl_3$) 8,44 (1H, dd, *J* 6,2, 0,8 Hz); 7,87 (1H, dd, *J* 8,3, 0,8 Hz); 7,48 (1H, dd, *J* 8,3, 6,2 Hz); 4,49 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,48 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,61 minutos, 302 $(M+H)^+$

Producto intermedio 4

3-bromo-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de producto intermedio 3 (500 mg, 1,66 mmol) y DMF (10 mL) se puso en agitación a 0°C en atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla de reacción se le agregó anhídrido trifluoroacético (3,49 g, 2,36 mL, 16,6 mmol) en una porción mediante jeringa. Después de agitar durante 16 horas los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se evaporó junto con tolueno (2 x 20 mL). A continuación se extrajo el material crudo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos EtOAc se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante resuspensión en tolueno (10 mL) para obtener el compuesto del título como un sólido beige (260 mg, 52 %). δH (DMSO-d6) 12,20 (1H, br s), 7,75 (1H, d, *J* 9,0 Hz); 6,50 (1H, d, *J* 9,0 Hz); 4,15 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,12 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,86 minutos, 302 ($(M+H)^+$, 100 %). PF = 261,7-268,1°C.

Producto intermedio 5

3-bromo-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

A un balón de fondo redondo de 2 cuellos se le agregaron en secuencia producto intermedio 4 (302 mg, 1,00 mmol), acetato de cobre(II) (278 mg, 1,50 mmol), ácido fenilborónico (488 mg, 4,00 mmol), DCM (5 mL) y piridina (158 mg, 2,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h con exclusión de la humedad. A continuación la reacción se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con HCl (ac.) 2 M (50 mL), el extracto acuoso se volvió a extraer con DCM (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron después con agua (50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por suspensión en metanol (12 mL), para obtener el compuesto del título como un sólido beige (270 mg, 72 %). δH ($CDCl_3$) 7,82 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 7,70-7,62 (3H, m); 7,54-7,42 (2H, m); 6,70 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 4,15 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,14 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,75 minutos, 378 $(M+H)^+$. PF = 201,6-206,0°C.

Producto intermedio 6

ácido 3-bromo-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

Se agregó hidróxido de litio monohidratado (1,39 g, 33,1 mmol) a una suspensión de producto intermedio 4 (5,0 g, 16,55 mmol) en agua (100 mL) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se agregó THF (10 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó HCl (ac.) 2M (40 mL) hasta pH 1-2 y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOH en pequeñas cantidades y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido color hueso (4,5 g). δH (DMSO-d6) 7,90 (1H, d, *J* 9,2 Hz); 6,67 (1H, d, *J* 9,2 Hz), no se observaron los protones de la piridona ni del ácido carboxílico.

Producto intermedio 7

3-bromo-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Se agregó 1,1'carbonildiimidazol (3,18 g, 19,6 mmol) a una suspensión de producto intermedio 6 (4,30 g, 15,7 mmol) en DMF anhidra (50 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se alcanzó la disolución (30 minutos). Se agregó hidróxido de amonio (50 mL de NH_3 en agua al 28 %) y la reacción se agitó durante 15 minutos antes de eliminar los disolventes al vacío. El residuo se suspendió en agua (75 mL) y se trató con HCl (ac.) 2 M (20 mL). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para obtener el compuesto del título como un sólido marrón pálido (3,70 g). δH (DMSO-d6) 7,69 (1H, d, *J* 9,1 Hz); 6,49 (1H, d, *J* 9,1 Hz); 7,30 (1H, bs). LCMS (ES^+) 273 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 8

3-bromo-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

A una suspensión de producto intermedio 7 (3,70 g, 13,55 mmol) en DCM (200 mL) se le agregó piridina (2,70 mL, 34 mmol) seguido de anhídrido trifluoroacético (2,40 mL, 17 mmol). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 8 h antes de agregar más anhídrido trifluoroacético (1,20 mL, 8,5 mmol). La reacción se agitó por otras 8 h y después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua, se acidificó hasta pH 2 con HCl (ac.) 2 M y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (3,20 g). δH (DMSO-d6) 7,92 (1H, d, *J* 8,8 Hz); 6,73 (1H, d, *J* 8,8 Hz). LCMS (ES^+) 255 $(M+H)^+$.

Producto Intermedio 9

3-bromo-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

A un matraz secado en horno se le agregó producto intermedio 8 (2,0 g, 7,84 mmol), ácido fenilborónico (1,19 g, 15,7 mmol), acetato de cobre(II) (1,42 g, 7,84 mmol), piridina anhidra (1,3 mL, 16 mmol) y DCM anhidro (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente con exclusión de humedad durante 48 h. La reacción se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con HCl (ac.) 2 M (100 mL), $NaHCO_3$ (ac.) saturado (50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-10 % EtOAc en DCM) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1,24 g). δH (DMSO-d6) 7,67 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,58-7,50 (3H, m); 7,32-7,29 (2H, m); 6,70 (1H, d, *J* 9,6 Hz).

Producto Intermedio 10

3-ciano-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-2-tiolato de sodio

A una solución de metóxido de sodio en MeOH (30 % en peso, 202,2 g) se le agregó EtOH absoluto (360 mL) seguido de 1,3-dimetiluracilo (75 g) y 2-ciano-*N*-fenil-tioacetamida (Adhikari et al, Australian J. Chem., 1999, *52*, 63-67) (90 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 8 h y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación la mezcla de reacción se enfrió hasta +5° y se mantuvo a esta temperatura por al menos una hora cuando el producto se recuperó por filtración. La torta de filtración se lavó con etanol absoluto (450 mL) frío (+5°)

y luego se secó al vacío a 45° hasta peso constante para obtener el compuesto del título como un sólido rosado pálido (130,0 g). El producto así obtenido contiene EtOH y MeOH residuales, estimados en 12,2 % en peso por 1H NMR, correspondiente a un rendimiento corregido de 114,1 g. δH (DMSO-d6) 7,32 (2H, m); 7,27-7,18 (1H, m); 7,16 (1H, d, *J* 9,1 Hz); 6,92 (2H, m), 5,63 (1H, d, *J* 9,1 Hz). LCMS (Condiciones B) (ES^+) TR 2,43 minutos, 229 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 11

3-amino-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Una mezcla de producto intermedio 10 (100 g al 100 %) y cloracetonitrilo (30,4 mL) en acetonitrilo (500 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió, inicialmente hasta 40° cuando se agregó agua (300 mL) y después hasta +10°. La reacción se mantuvo a +10° por al menos 1 h cuando el producto se recuperó mediante filtración. La torta de filtración se lavó con agua (500 mL) fría (+10°) seguida de una mezcla fría (+10°) de acetonitrilo y agua (1:1, 300 mL). El producto se secó al vacío a 50° hasta peso constante para obtener el compuesto del título como un sólido color hueso (100,9 g). δH (DMSO-d6) 7,90 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,46-7,33 (3H, m); 7,25 (2H, m); 6,95 (2H, br s); 6,35 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (Condiciones B) (ES^+) TR 2,69 minutos, 268 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 12

éster etílico del ácido 3-amino-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

Una mezcla de producto intermedio 10 (0,34 g al 100 %) y bromoacetato de etilo (0,197 mL) en etanol (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se agregó agua (10 mL). El sólido se filtró y se lavó con más agua (2 mL). El producto se secó al vacío a 40° hasta peso constante para obtener el compuesto del título como un sólido rosado pálido (0,35 g).

δH (DMSO-d6) 8,2 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,6 (3H, m); 7,45 (2H, m); 7,15 (2H, br s); 6,55 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,15 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,2 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (Condiciones B) (ES^+) TR 3,29 minutos, 315 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 9 (ruta alternativa)

3-bromo-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

A una mezcla de bromuro de cobre(II) anhidro (23,4 g) y nitrito de t-butilo (14,8 mL) en acetonitrilo (600 mL) a temperatura ambiente, se le agregó producto intermedio 12 (20 g) en porciones, a una velocidad como para mantener la temperatura interna por debajo de 25°C. El agregado tardó aproximadamente 1 hora. El análisis por HPLC indicó la conversión casi total de los materiales de partida después de 30 minutos adicionales de agitación. A continuación la mezcla de reacción se vertió sobre 500 mL de HCl 1M (nb, cuidado se desprenden gases marrones). A continuación ésta se extrajo con diclorometano (2 x 400 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron después con HCl 1M (3 x 300 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron hasta sequedad. El producto crudo resultante se recristalizó después de metil isobutil cetona (700 mL). El producto se secó al vacío a 50° hasta peso constante para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro (15,14 g). δH ($CDCl_3$) 7,75 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 7,55-7,70 (3H, m); 7,35 (2H, m); 6,80 (1H, d, *J* 8,5 Hz). LCMS (Condiciones B) (ES^+) TR 3,54 minutos, no se observó ningún ion parental.

Producto intermedio 13

3-amino-7-(2-clorofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se agregó acetonitrilo (10 mL) a una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica (100 mL, 1,0 M en THF, 100 mmol) en THF (50 mL) a -78°C para obtener un precipitado denso de color blanco. Se agregó isotiocianato de 2-clorofenilo (7,72 g, 45,45 mmol) para obtener una solución marrón. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con

EtOH (50 mL). Se agregó N,N-dimetiluracilo (6,4 g, 45 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en acetonitrilo (100 mL). Se agregó cloroacetonitrilo (2,85 mL, 45 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 1 h, se agregó una segunda carga de cloroacetonitrilo (2,85 mL, 45 mmol) y se continuó calentando durante 1,5 h. Algo del acetonitrilo (~50 mL) se eliminó al vacío y se agregó agua para precipitar el producto. El sólido marrón se filtró, se lavó con agua (50 mL) y Et_2O (50 mL) y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (14,3 g, cuant.). δH (DMSO-d6) 8,10 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,75-7,73 (1H, m); 7,65-7,54 (3H, m); 7,14 (2H, br s, NH_2); 6,54 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,97 minutos, 302 $(M+H)^+$.

Producto Intermedio 14

3-bromo-7-(2-clorofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

El producto intermedio 13 (1,17 g, 3,88 mmol) se suspendió en acetonitrilo (20 mL). Se agregó bromuro de cobre(II) (953 mg, 4,27 mmol) seguido de nitrito de t-butilo (0,64 mL, 5,43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se repartió entre HCl ac. 2M (100 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con HCl ac. 2M (50 mL), NaOH ac. 2M (50 mL) y agua (25 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 0 a 5 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un sólido marrón pálido (980 mg, 67 %). δH ($CDCl_3$) 7,70 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,61 (1H, dd, *J* 1,7, 7,7 Hz); 7,52-7,44 (2H, m); 7,34 (1H, dd, *J* 1,7, 7,7 Hz); 6,70 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,56 minutos, 365 $(M+H)^+$.

Producto Intermedio 15

3-ciano-1-(4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-tiolato de sodio

Se agregó lentamente bis(trimetilsilil)amida sódica (36,8 mL, 1,0 M en THF, 36,8 mmol) a una solución de isotiocianato de 4-tolilo (2,5 g, 16,75 mmol) en

THF (30 mL) y acetonitrilo (5 mL) a -78°C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h. Se agregaron N,N-dimetiluracilo (2,35 g, 16,75 mmol) y EtOH (20 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en EtOH (6 mL). Se agregó lentamente Et_2O (~60 mL) para producir un sólido fino de color hueso. La suspensión se enfrió a 0°C y el sólido se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido color hueso (1,7 g, 39 %). δH (DMSO-d6) 7,15-7,12 (3H, m); 6,80-6,77 (2H, m); 5,60 (1H, d, *J* 9,1 Hz); 2,30 (3H, s).

Producto intermedio 16

3-amino-7-(4-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se agregó cloroacetonitrilo (0,41 mL, 6,4 mmol) a una suspensión de producto intermedio 15 (1,7 g, 6,44 mmol) en acetonitrilo (40 mL). La mezcla se calentó a 45°C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el sólido residual se suspendió en agua (30 mL). El sólido se filtró, se lavó con agua (3 x 10 mL) y éter (5 mL) y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido color hueso (1,22 g, 67 %). δH (DMSO-d6) 8,01 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,34-7,32 (2H, m); 7,27-7,25 (2H, m); 7,00 (2H, br s); 6,45 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,34 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,03 minutos, 282,0 $(M+H)^+$

Producto intermedio 17

3-bromo-7-(4-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

El producto intermedio 16 (562 mg, 2,0 mmol) se suspendió en acetonitrilo (15 mL). Se agregó bromuro de cobre(II) (419 mg, 2,2 mmol) seguido de nitrito de t-butilo (0,33 mL, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, a continuación se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con HCl ac. 2M (50 mL) y NaOH ac. 1M (50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 0 %

a 20 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (450 mg, 65 %). δH ($CDCl_3$) 7,59 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,29-7,27 (2H, m); 7,13-7,10 (2H, m); 6,62 (1H, d, *J* 8,7 Hz); 2,33 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,64 minutos, 345,0/347,0 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$

Producto intermedio 18

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-7-(4-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Una mezcla de producto intermedio 17 (225 mg, 0,65 mmol), 4-fluoro-3-metil anilina (98 mg, 0,78 mmol), carbonato de cesio (297 mg, 0,91 mmol), BINAP (41 mg, 0,065 mmol, 10 moles %) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (30 mg, 0,0325 mmol, 5 moles %) en tolueno (5 mL) se calentó a 100°C en atmósfera de N_2 durante 18 h. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y los sólidos resultantes se suspendieron en agua. El sólido se filtró, se lavó con agua (2 x 15 mL) y éter (3 x 10 mL) para obtener el compuesto del título como un sólido marrón. Éste se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (ES^+) TR 3,66 minutos, 390,0 $(M+H)^+$

Producto intermedio 19

3-ciano-1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-tiolato de sodio

Se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica (122 mL de una solución 1,0 M en THF, 122 mmol) a una solución de isotiocianato de ciclopropilo (4,85 g, 48,9 mmol) y acetonitrilo (25,5 mL, 10 eq) en THF (50 mL) a -78°C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. Se agregaron N,N-dimetiluracilo (5,9 g, 49 mmol) y EtOH (60 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se tomó en una mezcla de EtOH y EtOAc y después se le agregó Et_2O. El sólido pegajoso se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (11 g, crudo) el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 20

3-amino-7-ciclopropil-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Una mezcla de producto intermedio crudo 19 (9 g, suponer 42 mmol) y cloroacetonitrilo (2,7 mL, 42 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. Se agregó agua (100 mL) al residuo y el sólido obtenido se filtró y se secó. El material crudo se repartió entre agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOH y la solución se trató con Et_2O para obtener un sólido que se filtró y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro (2,5 g). δH ($CDCl_3$) 7,42 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 6,52 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,6 (2H, br s); 3,08-3,00 (1H, m); 1,2-1,1 (2H, m); 1,08-1,0 (2H, m). LCMS (ES^+) TR 2,532 minutos, 232 $(M+H)^+$

Producto intermedio 21

3-bromo-7-ciclopropil-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se agregaron bromuro de cobre(II) (0,53 g, 2,37 mmol) y nitrito de t-butilo (0,40 mL, 3,02 mmol) a una solución de producto intermedio 20 (0,5 g, 2,16 mmol) en acetonitrilo (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó DCM (100 mL) y la mezcla se lavó con HCl ac. 2M y NaOH ac. 2M, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (400 mg, 63 %). δH ($CDCl_3$) 7,62 (1H, d, *J* 10,2 Hz); 6,63 (1H, d, *J* 10,3 Hz); 3,1-3,0 (1H, m); 1,3-1,2 (2H, m); 1,1-1,0 (2H, m). LCMS (ES^+) TR 3,184 minutos, 296,8 $(M+H)^+$

Producto intermedio 22

3-ciano-1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-tiolato de sodio

Se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica (84 mL de una solución 1,0 M en THF, 84 mmol) a una solución de isotiocianato de o-tolilo (5,0 g, 33,5 mmol) y acetonitrilo (18 mL, 0,345 mol) en THF (100 mL) a

-78°C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 h. Se agregaron N,N-dimetiluracilo (4,62 g, 33 mmol) y EtOH (75 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se usó crudo en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 23

3-amino-7-(2-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Una mezcla de producto intermedio 22 crudo (la mitad del material obtenido antes) y cloroacetonitrilo (1,94 mL) en acetonitrilo (25 mL) se calentó a reflujo durante 5 h. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se trató con agua para obtener un sólido que se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (3,0 g). δH (DMSO-d6) 8,16 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,7-7,5 (4H, m); 7,19 (2H, s); 6,6 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 2,0 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 2,932 minutos, 281,9 $(M+H)^+$

Producto intermedio 24

3-bromo-7-(2-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 23 por el método del producto intermedio 14. δH ($CDCl_3$) 7,8 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,55-7,4 (4H, m); 6,8 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 2,12 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 4,10 minutos, no se observó ningún ion positivo.

Producto intermedio 25

7-(2-metilfenil)-3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 24 y m-toluidina por el método del ejemplo 1. LCMS (ES^+) TR 3,64 minutos, 372,0 $(M+H)^+$

Producto intermedio 26

3-bromo-7-(1H-indol-5-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de ácido 5-indolilborónico (644 mg, 4 mmol), producto intermedio 4 (604 mg, 2 mmol) y acetato de cobre(I) (363 mg, 2 mmol) en piridina (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se repartió entre DCM y HCl ac. 2 M. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 10 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un sólido de color canela pálido (650 mg, 78 %). δH (DMSO-d6) 11,61 (1H, br s); 8,01 (1H, d, *J* 9,3 Hz); 7,80 (1H, d, *J* 2,0 Hz); 7,74 (1H, d, *J* 8,6 Hz); 7,65 (1H, m); 7,23 (1H, dd, *J* 8,6, 2,0 Hz); 6,81 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 6,68 (1H, m); 4,33 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,32 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,53 minutos, 419/420 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Producto intermedio 27

3-bromo-7-[1-(metilsulfonil)-1H-indol-5-il]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se agregó hidruro de sodio (en aceite mineral al 60 %) (58 mg, 1,44 mmol) a una solución de producto intermedio 26 (500 mg, 1,2 mmol) en THF (30 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante 5 min a 0°C y 15 min a temperatura ambiente, a continuación se le agregó cloruro de metansulfonilo (0,124 mL, 1,6 mmol) y se agitó de forma continua a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (x 2), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 10 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (240 mg, 40 %). δH ($CDCl_3$) 8,20 (1H, d, *J* 8,8 Hz); 7,82 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,70 (1H, d, *J* 2,0 Hz); 7,55 (1H, d, *J* 3,7 Hz); 7,37 (1H, dd, *J* 8,8, 2,0

Hz); 6,80 (1H, d, *J* 3,7 Hz); 6,75 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,30 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 3,21 (3H, s); 1,31 (3H, t, *J* 7,1 Hz).

Producto intermedio 28

3-bromo-7-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 26 y yoduro de metilo por el método del producto intermedio 27. δH ($CDCl_3$) 7,77 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,56 (1H, s); 7,45 (1H, d, *J* 8,6 HZ); 7,11-7,07 (2H, m); 6,68 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,51 (1H, s); 4,21 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 3,80 (3H, s); 1,22 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,84 minutos, 4,32 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 29

3-bromo-7-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se agregó hidruro de sodio (en aceite mineral al 60 %) (3,27 g, 81,4 mmol) en porciones a una solución de producto intermedio 4 (22,3 g, 74 mmol) en DMF (300 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se le agregó bromuro de ciclopropilmetilo (10 g, 74 mmol) lentamente y la mezcla se calentó a 60°C durante toda la noche. La DMF se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 0 % a 10 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (12,5 g, 47 %). δH ($CDCl_3$) 7,57 (1H, d, *J* 9,5 Hz); 6,47 (1H, d, *J* 9,5 Hz); 4,22 (2H, q, *J*, 7,0 Hz); 3,87 (2H, d, *J* 7,1 Hz); 1,26-1,19 (4H, m); 0,43-0,37 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,80 minutos, 357 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 30

3-bromo-7-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 8 por el método del producto intermedio 29. Sólido color hueso. δH ($CDCl_3$) 7,67 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 6,68 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,02 (2H, d, *J* 7,1 Hz); 1,36-1,23 (1H, m); 0,75-0,51 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,45 minutos, 309,0 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 31

3-anilino-7-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de amonio

Una solución del compuesto del ejemplo 44 (1,38 g, 3,75 mmol) y NaOH (160 mg, 4,0 mmol) en EtOH (50 mL) y agua (20 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. El EtOH a granel se eliminó al vacío y se agregó agua (30 mL). La solución se trató con NH_4Cl ac. al 10 % (100 mL) y se enfrió. El precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido color hueso (1,15 g, 90 %). δH (DMSO-d6) 7,03-6,98 (2H, m); 6,91 (1H, d, *J* 9,5 Hz); 6,72-6,68 (3H, m); 6,02 (1H, d, *J* 9,5 Hz); 3,70 (2H, d, *J* 7,0 Hz); 1,16-1,03 (1H, m); 0,32-0,24 (4H, m).

Producto intermedio 32

3-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de producto intermedio 4 (5,0 g, 16,5 mmol), carbonato de cesio (5,39 g, 16,5 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (1,58 mL, 16,5 mmol) en DMF (150 mL) se calentó a 90°C durante 3 días. Se agregó EtOAc y la solución se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 20 % EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (2,64 g, 45 %). δH ($CDCl_3$) 7,95 (1H, d, *J* 8,85 Hz); 6,81 (1H, d, *J* 8,88 Hz); 4,34 (2H, q, *J* 7,2 Hz); 4,18 (2H, d, *J* 8,8 Hz); 1,35 (3H, t, *J* 7,1 Hz); 1,26-1,22 (1H, m); 0,58

(2H, dd, *J* 4,8, 5,4 Hz); 0,31-0,27 (2H, m). LCMS (ES^+) TR 5,43 minutos, 357 $(M+H)^+$

Producto intermedio 33

3-anilino-6-(ciclopropilmetoxi)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de producto intermedio 32 (2,0 g, 5,6 mmol), anilina (0,61 mL, 6,72 mmol), carbonato de cesio (2,55 g, 7,8 mmol), BINAP (690 mg, 20 moles %) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (510 mg, 10 moles %) en tolueno (50 mL) se calentó a reflujo durante 3 días. Se agregó solución saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 5 % EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (1,8 g, 86 %). δH ($CDCl_3$) 8,72 (1H br s), 7,29-7,26 (2H, m); 7,18-7,13 (2H, m); 6,93-7,06 (3H, m); 6,39 (1H, d, *J* 9,01 Hz); 4,22 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 4,05 (2H, d, *J* 7,2 Hz); 1,26 (3H, t, *J* 7,1 Hz); 0,48-0,46 (2H, m); 0,25-0,23 (2H, m).

Producto intermedio 34

3-anilino-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

El producto intermedio 33 (1,8 g, 4,9 mmol) se disolvió en MeOH (100 mL), se agregó HCl ac. conc. (10 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se extrajo con $CHCl_3$ y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (1,3 g, 84 %). δH ($CDCl_3$) 8,75 (1H, br s); 7,34-7,20 (4H, m); 7,18-7,02 (2H, m); 6,26 (1H, d, *J* 9,63 Hz); 4,25 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,29 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,296 minutos, 314,9 $(M+H)^+$

Producto intermedio 35

3-bromo-6-oxo-7-(3-tienil)-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de producto intermedio 4 (2,36 g, 7,5 mmol), ácido 2-tiofenborónico (2,0 g, 15 mmol) y acetato de cobre(II) (1,41 g, 7,5 mmol) en piridina (3,7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con HCl ac. 2 M, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 50 % EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (270 mg). δH ($CDCl_3$) 7,83 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,60-7,58 (2H, m); 7,18-7,16 (1H, m); 6,68 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,31 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,32 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) 386 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 36

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-(ciclopropilmetoxi)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 32 y 4-fluoro-3-metilanilina por el método del producto intermedio 33. Sólido blanco. δH ($CDCl_3$) 8,64 (1H, br s), 7,24-7,13 (1H, m); 6,82-6,75 (3H, m); 6,40 (1H, d, *J* 9,0 Hz); 4,23 (2H, q, *J* 7,2 Hz); 4,11 (2H, d, *J* 7,2 Hz); 2,11 (3H, s); 1,27 (3H, t, *J* 7,2 Hz); 1,20-1,11 (1H, m); 0,54-0,48 (2H, m); 0,26-0,20 (2H, m).

Producto intermedio 37

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 36 por el método del producto intermedio 34. δH ($CDCl_3$) 7,18-7,13 (3H, m), 6,95-6,84 (3H, m), 6,39 (1H, d, *J* 9,6 Hz), 4,26 (2H, q, *J* 7,2 Hz), 2,19 (3H, s), 1,30 (3H, t, *J* 7,2 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,585 minutos, 346 $(M+H)^+$

Producto intermedio 38

3-[(6-metil-1-oxidopiridin-2-il)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se agregó hidruro de sodio (330 mg, en aceite mineral al 60 %, 8,25 mmol) a una suspensión de producto intermedio 11 (2 g, 7,5 mmol) en THF (150 mL) y a continuación la mezcla se calentó hasta 70°C durante 5 min. Se agregó N-óxido de 6-cloropicolina (1,13 g, 8,25 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 70°C durante 24 h. El disolvente se eliminó al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna (sílice, 50 % THF en DCM a 40 % MeOH en DCM) dio el compuesto del título (1,54 g, 55 %). LCMS (ES^+) TR 2,79 minutos, 375 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 39

3-bromo-7-[4-(metiltio)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 4 y ácido 4-tiometilborónico por el método del producto intermedio 5. δH ($CDCl_3$) 7,76 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,36 (2H, d, *J* 8,7 Hz); 7,23 (2H, d, *J* 8,7 Hz); 6,65 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,26 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,48 (3H, s); 1,27 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,91 minutos, 426 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 40

3-bromo-7-(4-formilfenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 4 y ácido 4-formilfenilborónico por el método del producto intermedio 5. δH ($CDCl_3$) 10,03 (1H, s), 8,12-8,0 (2H, m); 7,85-7,78 (1H, m); 7,54 (2H, d, *J* 9,4 Hz); 6,66 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,25 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,262 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,450 minutos, 408 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 41

3-bromo-6-oxo-7-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de producto intermedio 40 (150 mg, 0,36 mmol), pirrolidina (0,03 mL, 0,36 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (117 mg, 0,55 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ ac. saturado. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 5 % MeOH en DCM) dio el compuesto del título (51 mg, 31 %). δH ($CDCl_3$) 7,84 (2H, d, *J* 9,6 Hz); 7,64 (2H, m); 7,30 (2H, m); 6,73 (2H, d, *J* 9,6 Hz); 4,13 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,85 (1H, t, *J* 5,8 Hz); 3,19 (5H, br s); 1,35 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,367 minutos, 463 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 42

3-bromo-7-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 4 y ácido (4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)borónico por el método del producto intermedio 5. δH ($CDCl_3$) 7,75 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,17 (2H, d, *J* 8,8 Hz); 6,96 (2H, d, *J* 8,8 Hz); 6,64 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,26 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,27 (3H, t, *J* 7,1 Hz); 0,94 (9H, s); 0,20 (6H, s). LCMS (ES^+) TR 3,405 minutos, 508/510 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Producto intermedio 43

7-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 42 y 2,4-difluoroanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,45 (1H, br s), 7,20-7,10 (3H, m), 7,00-6,77 (5H, m); 6,29 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,20 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,23 (3H, t, *J* 7,1 Hz); 0,94 (9H, s); 0,20 (6H, s). LCMS (ES^+) TR 3,890 minutos, 557 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 44

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(4-hidroxifenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (483 mg, 1,85 mmol) a una solución de producto intermedio 43 (1,0 g, 1,80 mmol) en THF (20 mL). Después de 15 min la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (745 mg, 95 %). δH (DMSO-d6) 8,65 (1H, br s); 7,50-7,27 (4H, m); 7,20-7,10 (2H, m); 6,99 (2H, d, *J* 8,8 Hz); 6,40 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,19 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,21 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,590 minutos, 443 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 45

7-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se agregó azodicarboxilato de di-isopropilo (0,334 mL, 1,70 mmol) a una solución de producto intermedio 44 (500 mg, 1,13 mmol) y trifenilfosfina (445 mg, 1,70 mmol) en una mezcla de DCM (10 mL) y THF (5 mL). Se agregó 2-bromoetanol (0,125 mL, 1,70 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días. Se agregó agua (30 mL) y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 5 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (375 mg, 60 %). δH ($CDCl_3$) 8,40 (1H, br s); 7,18-7,11 (2H, m); 7,03-6,87 (4H, m); 6,81-6,68 (2H, m); 6,19 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,19 (2H, t, *J* 6,2 Hz); 4,09 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 3,50 (2H, t, *J* 6,2 Hz); 1,12 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,206 minutos, 549/551 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Producto intermedio 46

3-bromo-6-oxo-7-(4-vinilfenil)-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 4 y ácido (4-vinilfenil)borónico por el método del producto intermedio 5. δH ($CDCl_3$) 7,95 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,76-7,73 (2H, m); 7,47-7,44 (2H, m); 6,90 (1H, dd, *J* 17,6, 11,1 Hz); 6,83 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,96 (1H, dd, *J* 17,6, 0,4 Hz); 5,51 (1H, d, *J* 11,1 Hz); 4,43

(2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,44 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,947 minutos, 404/406 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Producto intermedio 47

3-bromo-7-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 8 y ácido (4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)borónico por el método del producto intermedio 5. δH ($CDCl_3$) 7,52 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,05-6,99 (2H, m); 6,84-6,79 (2H, m); 6,54 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 0,80 (9H, s); 0,05 (6H, s). LCMS (ES^+) TR 4,65 minutos, 461/463 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Producto intermedio 48

7-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 47 y 2,4-difluoroanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 7,14 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,04-7,00 (2H, m); 6,95-6,87 (1H, m); 6,80-6,63 (4H, m); 6,32 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,93 (1H, br s); 0,78 (9H, s); 0,04 (6H, s). LCMS (ES^+) TR 4,81 minutos, 510 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 49

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(4-hidroxifenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 48 por el método del producto intermedio 44. δH (d_3-MeOD) 8,14 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,54-7,32 (3H, m); 7,22-7,06 (4H, m); 6,74 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,113 minutos, 396 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 50

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-{4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil}-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Una mezcla de producto intermedio 49 (370 mg, 0,94 mmol), (R) 4-metilbencensulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (538 mg, 1,88 mmol) y carbonato de cesio (365 mg, 1,1 mmol) en DMF (2mL) se calentó a 80°C durante 3 días. La mezcla se repartió entre EtOAc y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 20 % EtOAc en DMC) dio el compuesto del título (54 mg). δH ($CDCl_3$) 7,32-7,20 (3H, m); 7,12-7,02 (3H, m); 6,93-6,78 (2H, m); 6,49 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,12 (1H, s); 4,49-4,41 (1H, m); 4,15-3,84 (4H, m); 1,41 (3H, s); 1,35 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,516 minutos, 510 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 51

3-bromo-7-(2-nitrofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se agregó hidruro de sodio (440 mg, en aceite mineral al 60 %, 11 mmol) en porciones a una suspensión de producto intermedio 4 (3,02 g, 10 mmol) en DMF (40 mL) a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agregó 2-fluoronitrobenceno (2,11 mL, 20 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 4 días. La DMF se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 0 % a 3 % THF en DCM). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (1,36 g, 32 %). δH (DMSO-d6) 8,37 (1H, dd, *J* 1,4, 8,1 Hz); 8,10-8,06 (1H, m); 8,01-7,92 (3H, m); 6,71 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,27 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,24 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,644 minutos, 424,9 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 52

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(2-nitrofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de sodio

Una mezcla del compuesto del ejemplo 95 (405 mg, 0,86 mmol) e hidróxido de sodio (38 mg, 0,946 mmol) en agua (5 mL) y EtOH (10 mL) se calentó a reflujo durante 90 min. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título crudo como un sólido marrón. Éste se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (ES^+) TR 3,262 minutos, 443,8 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 53

2-amino-4-metil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con Habashi et al., Liebigs Ann. Chem. 1986, 1632-1638. δH (DMSO-d6) 7,63-7,45 (3H, m); 7,25 (2H, m); 6,70 (2H, br s); 5,68 (1H, s); 2,18 (3H, s). LCMS (Condiciones B) (ES^+) TR 1,97 minutos, 226 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 54

2,5-dibromo-4-metil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridin-3-carbonitrilo

A una mezcla agitada de bromuro de cobre(II) (10,35 g) y nitrito de *terc*-butilo (6,6 mL) en acetonitrilo (75 mL), se le agregó producto intermedio 53 (7,45 g) en porciones durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas cuando se vertió en HCl (ac.) 2 M (100 mL). Se agregó acetato de etilo (150 mL) y la mezcla se agitó durante aproximadamente una hora. Después de ese tiempo, se separaron las capas y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl (ac.) 2 M (100 mL). Todo el material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado resultante se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con DCM para obtener el compuesto del título como un sólido verde pálido

(5,63 g). δH ($CDCl_3$) 7,55 (3H, m); 7,17 (2H, m); 2,65 (3H, s). LCMS (Condiciones B) (ES^+) TR 3,59 minutos, 369 $(M+H)^+$.

Producto Intermedio 55

3-amino-5-bromo-4-metil-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de producto intermedio 54 (5,6 g), 2-mercaptoacetato de etilo (2,1 mL) y carbonato de sodio (1,70 g) en etanol absoluto (56 mL) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó agua (56 mL) y la mezcla resultante se agitó por una hora más. El producto se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido color hueso (5,83 g). δH ($CDCl_3$) 7,55 (3H, m); 7,35 (2H, m); 6,15 (2H, br s); 4,25 (2H, q, *J* 7,0 Hz); 2,86 (3H, s), 1,28 (3H, t, *J* 7,0 Hz). LCMS (Condiciones B) (ES^+) TR 3,77 minutos, 407 $(M+H)^+$.

Producto Intermedio 56

3-amino-4-metil-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

A una solución de producto intermedio 55 (5,83 g) en DCM (650 mL) que contenía trietilamina (4 mL), se le agregó 5 % de paladio sobre carbón (pasta Johnson Matthey tipo 38H; 0,58 g) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno hasta que cesó la captación de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración y la fase orgánica se lavó con agua (dos veces), y después se evaporó al vacío para dejar el compuesto del título como un sólido blanco (4,73 g). δH ($CDCl_3$) 7,57 (3H, m); 7,35 (2H, m); 6,36 (1H, s); 6,09 (2H, br s); 4,25 (2H, q, *J* 7,0 Hz); 2,63 (3H, s); 1,26 (3H, t, *J* 7,0 Hz). LCMS (Condiciones B) (ES^+) TR 3,41 minutos, 329 $(M+H)^+$.

Producto Intermedio 57

3-bromo-4-metil-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

A una mezcla agitada de bromuro de cobre(II) (2,9 g) y nitrito de *terc*-butilo (1,84 mL) en acetonitrilo (90 mL), se le agregó producto intermedio 56 (3,05 g) en porciones durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 0,5 horas cuando se agregó en HCl (ac.) 2 M (150 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (dos veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (75 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (100 mL) y después se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con DCM para obtener el compuesto del título como un sólido color hueso (1,23 g). δH ($CDCl_3$) 7,63 (3H, m); 7,35 (2H, m); 6,53 (1H, s); 4,30 (2H, q, *J* 7,0 Hz); 2,79 (3H, s); 1,32 (3H, t, *J* 7,0 Hz). LCMS (Condiciones B) (ES^+) TR 3,98 minutos, 392 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 58

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-feniltieno[2,3-*b*]piridin-6(7*H*)-ona

Se preparó a partir del producto intermedio 67 por el método del ejemplo 15. δH ($CDCl_3$) (DMSO-d6) 7,94 (1H, d, *J* 9,4 Hz); 7,64-7,53 (3H, m); 7,46 (2H, m); 7,45 (1H, m); 7,20 (1H, m); 6,99 (1H, m); 6,48 (1H, d, *J* 9,4 Hz); 5,74 (1H, s). LCMS (ES^+) TR 3,54 minutos, 354,9 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 59

(2,4-difluorofenil)(6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

Se agregó bis(trimetilsilil)amida sódica (6,0 mL, 1,0 M en THF, 6 mmol) a una solución de producto intermedio 58 (2,0 g, 5,65 mmol) en THF (50 mL) a 0ºC. Después de 30 min, se agregó dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,36 g, 6,22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y solución saturada de cloruro

de sodio. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 10 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (1,2 g, 47 %). δH ($CDCl_3$) 7,45 (1H, d, *J* 9,5 Hz); 7,43-7,30 (3H, m); 7,22-7,19 (2H, m); 7,08-7,03 (1H, m); 6,76-6,65 (2H, m); 6,49-6,45 (2H, m); 1,26 (9H, s). LCMS (ES^+) TR 3,79 minutos, 455 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 60

[2-(aminosulfonil)-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-3-il](2,4-difluorofenil)carbamato de *terc*-butilo

Se agregó n-butil-litio (0,18 mL de una solución 2,5 M en hexanos, 0,44 mmol) a una solución de producto intermedio 59 (200 mg, 0,44 mmol) en THF (10 mL) a -78°C. Después de 3 min, se hizo burbujear gas de dióxido de azufre a través de la solución durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (15 mL) y se agregó N-clorosuccinimida (60 mg, 0,44 mmol). Después de 20 min a temperatura ambiente se agregó amoníaco acuoso (conc.) (5 mL) y la mezcla se agitó durante otros 10 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 10 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (50 mg, 21 %). δH ($CDCl_3$) 7,42-7,36 (3H, m); 7,23-7,16 (4H, m); 6,81-6,77 (1H, m); 6,75-6,63 (1H, m); 6,39 (1H, d, *J* 10,3 Hz); 5,43 (2H, br s); 1,27 (9H, s). LCMS (ES^+) TR 3,58 minutos, 534 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 61

3-bromo-7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se agregó hidruro de sodio (en aceite mineral al 60 %, 240 mg, 6 mmol) a una suspensión de producto intermedio 4 (1,50 g, 4,97 mmol) en DMF (12

mL). Después de 10 min a temperatura ambiente, se agregó bromometoxietoxietano (1,0 g, 5,5 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. La mezcla se repartió entre solución saturada de cloruro de sodio (200 mL) y DCM (200 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2 x 100 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 5 % a 15 % THF en DCM) dio el compuesto del título como un sólido blanco (420 mg, 21 %). δH ($CDCl_3$) 7,78 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 6,65 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,42 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 7,38-7,34 (2H, m); 3,96-3,07 (2H, m); 3,68-3,64 (2H, m); 3,48-3,45 (2H, m); 3,32 (3H, s); 1,41 (3H, t, *J* 7,1 Hz).

Producto intermedio 62

3-bromo-6-oxo-7-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se agregó hidruro de sodio (en aceite mineral al 60 %, 320 mg, 8 mmol) a una suspensión de producto intermedio 4 (2,0 g, 6,67 mmol) en DMF (15 mL). Después de 10 min a temperatura ambiente, se agregó 2-(bromometil)-tetrahidro-2H-pirano (0,895 mL, 7 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla se repartió entre solución saturada de cloruro de sodio (200 mL) y EtOAc (120 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3 x 75 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 0 % a 10 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un sólido blanco (642 mg, 24 %). δH ($CDCl_3$) 7,76 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 6,63 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,45-4,30 (3H, m); 3,93-3,78 (3H, m); 3,32-3,26 (1H, m); 1,90-1,86 (1H, m); 1,77-1,74 (1H, m); 1,66-1,38 (4H, m); 1,42 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,90 minutos, 440,0/402,0 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Producto intermedio 63

3-bromo-7-bencil-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 4 y bromuro de bencilo por el método del producto intermedio 61. δH ($CDCl_3$) 7,80 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,41-7,32 (5H, m); 6,74 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 5,37 (2H, s); 4,38 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,40 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,89 minutos, 392,0/394,0 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Producto intermedio 64

3-anilino-7-bencil-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de amonio

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 102 por el método del producto intermedio 31. δH (DMSO-d6) 7,47-7,25 (9H, m); 7,19-7,02 (3H, m), 6,43 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 5,35 (2H, s).

Producto intermedio 65

3-bromo-7-[4-(dimetilamino)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 4 y ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico por el método del producto intermedio 5. Sólido color canela claro. δH ($CDCl_3$) 7,68 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,08 (2H, d, *J* 9,0 Hz); 6,71 (2H, d, *J* 9,0 Hz); 6,59 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,20 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,93 (6H, s); 1,21 (3H, t, *J* 7,1 Hz).

Producto intermedio 66

3-anilino-7-[4-(dimetilamino)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de amonio

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 105 por el método del ejemplo 31. δH (DMSO-d6) 7,26-7,17 (6H, m); 6,93-6,89 (2H, m); 6,83 (2H, d, *J* 9,0 Hz); 6,26 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 2,97 (6H, s). LCMS (ES^+) TR 3,30 minutos, 406 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 67

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de amonio

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 12 por el método del producto intermedio 31. δH (DMSO-d6) 9,75 (1H, br s); 7,75-7,50 (3H, m); 7,49-7,37 (2H, m); 7,31-7,27 (2H, m); 7,00-6,80 (2H, br m); 6,35-6,31 (1H, br m). LCMS (ES^+) TR 3,25 minutos, no se observaron $(M+H)^+$.

Producto intermedio 68

3-bromo-7-(4-fluorofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 4 y ácido 4-fluorofenilborónico por el método del producto intermedio 5. Sólido blanco. δH ($CDCl_3$) 7,84 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,41-7,37 (2H, m); 7,32-7,25 (2H, m); 6,72 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,33 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,34 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,729 minutos, 397,8 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 69

3-bromo-7-(4-clorofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 4 y ácido 4-clorofenilborónico por el método del producto intermedio 5. δH ($CDCl_3$) 7,86 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,60 (2H, d, *J* 8,5 Hz); 7,37 (2H, d, *J* 8,5 Hz); 6,74 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,35 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,36 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,937 minutos, 413 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 70

3-bromo-7-(3-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 4 y ácido 3-metilfenilborónico por el método del producto intermedio 5. δH ($CDCl_3$) 7,85 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,51-7,48 (1H, m); 7,38-7,27 (1H, m); 7,29 (2H, br m); 6,75 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,34 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,46 (3H, s); 1,35 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,865 minutos, 393 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 71

3-[(3-(trifluorometil)fenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 3-(trifluorometil)anilina por el método del ejemplo 1. LCMS (ES^+) TR 3,63 minutos, 412 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 72

3-bromo-7-(4-fluorofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 8 y ácido 4-fluorofenilborónico por el método del producto intermedio 5. δH (DMSO-d6) 8,1-8,0 (1H, m); 7,8-7,7 (2H, m); 7,65-7,6 (2H, m); 6,9-6,85 (1H, m). LCMS (ES^+) TR 3,460 minutos, 350,8 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 73

3-bromo-7-(4-metoxifenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 8 y ácido 4-metoxifenilborónico por el método del producto intermedio 5. δH ($CDCl_3$) 7,53 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,10-7,05 (2H, m); 6,92-6,87 (2H, m); 6,56 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,69 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,452 minutos, 361/363 ($^{79}Br/^{81}Br$) $(M+H)^+$.

Producto intermedio 74

7-(4-acetilfenil)-3-bromo-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 8 y ácido 4-acetilfenilborónico por el método del producto intermedio 5. δH ($CDCl_3$) 7,98 (2H, d, *J* 8,7Hz); 7,55 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,29 (2H, d, *J* 8,7 Hz); 6,56 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,46 (3H, s). LCMS (ES^+) 375 $(M+Na)^+$.

Producto intermedio 75

3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de amonio

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 129 por el método del producto intermedio 31. δH (DMSO-d6) 7,65-7,59 (3H, m); 7,52-7,50 (2H, m); 7,34-7,29 (2H, m); 7,10-7,21 (3H, br m); 6,99-6,95 (1H, m); 6,40 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,363 minutos.

Producto intermedio 76

3-[(4-fluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de amonio

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 127 por el método del producto intermedio 31.

Producto intermedio 77

3-[(3-clorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de amonio

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 3 por el método del producto intermedio 31. δH (DMSO-d6) 7,65-7,57 (3H, m); 7,51-7,49 (2H, m); 7,34 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,28-7,22 (1H, m); 7,00-6,99 (1H, m); 6,96-6,89 (2H, m); 6,39 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,372 minutos, 396,8 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 78

(imino{3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-il}metil)carbamato de *terc*-butilo

Se agregó una solución de bromuro de etil magnesio (1 M, 2,8 mL, 2,8 mmol) a carbamato de terc-butilo (328 mg, 2,8 mmol) en éter a temperatura ambiente. Después de 10 min, se agregó el compuesto del ejemplo 139 (200 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se agregó THF (7 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 18 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, Et_2O) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (46 mg). δH ($CDCl_3$) 9,53 (1H, s); 7,58-7,45 (3H, m); 7,34 (2H, d, *J* 7,7 Hz); 7,19-7,12 (2H, m); 6,88-6,80 (3H, m); 6,29 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,27 (3H, s); 1,41 (9H, s). LCMS (ES^+) TR 3,343 minutos, 475 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 79

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de pentafluorofenilo

Se agregó CDI (1,42 g, 7,42 mmol) a una solución de producto intermedio 67 (2,5 g, 6,18 mmol) en DMF (100 mL). Después de 20 min, se agregó pentafluorofenol (1,71 g, 9,27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se repartió entre DCM y agua y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 20 % a 100 % EtOAc en hexano) dio el compuesto del título como un sólido blanco (666 mg, 19 %). δH ($CDCl_3$) 8,66 (1H, br s); 7,76 (3H, m); 7,58 (2H, m); 7,47 (1H, m); 7,14 (3H, m); 6,54 (1H, d, *J* 9,9 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,57 minutos, 564,9 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 80

2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]propan-2-ol

Una mezcla de 2-(4-bromofenil)propan-2-ol (3,50 g, 16,3 mmol), bis(neopentilglicolato)diboro (4,05 g, 17,93 mmol), KOAc (2,40 g, 24,45 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (665 mg, 0,815 mmol) en DMF (25 mL) se calentó a 60°C durante 18 h. El DMF se eliminó al vacío y el residuo se volvió azeótropo con tolueno (x 3). El residuo se disolvió en Et_2O, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (3,08 g). δH ($CDCl_3$) 7,70 (2H, d, *J* 9,8 Hz); 7,41 (2H, d, *J* 9,8 Hz); 3,69 (4H, s); 1,51 (6H, s); 0,95 (6H, s).

Producto intermedio 81

3-bromo-7-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 4 y el producto intermedio 80 por el método del producto intermedio 5. Sólido blanco. δH ($CDCl_3$) 7,77 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,66 (2H, d, *J* 8,5 Hz); 7,28 (2H, d, *J* 8,5 Hz); 6,66 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,26 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,75 (1H, br s); 1,58 (6H, s); 1,27 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,41 minutos, 438 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 82

3-bromo-7-{4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]fenil}-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 4 y ácido {4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]fenil}borónico por el método del producto intermedio 5. δH ($CDCl_3$) 8,85 (1H, d, *J* 8,8 Hz); 7,61 (2H, d, *J* 8,8Hz); 7,32 (2H, d, *J* 8,8 Hz); 6,75 (1H, s); 6,73 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,34 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,56 (9H, s); 1,36 (3H, t, *J* 7,1 Hz).

Producto Intermedio 83

7-{4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]fenil}-3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 82 y 2,4-difluoroanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,56 (1H, s); 7,78 (2H, d, *J* 9,8 Hz); 7,45 (2H, d, *J* 8,6 Hz); 7,35-7,28 (1H, m); 7,20 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 7,14-6,99 (2H, m); 6,84 (1H, s); 6,51 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,41 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,69 (9H, s); 1,45 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,288 minutos, 542 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 84

7-(4-aminofenil)-3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se agregó ácido trifluoroacético (0,5 mL) a una solución de producto intermedio 83 en DCM (2 mL). Después de 1 h a temperatura ambiente el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se volvió azeótropo con heptano. El residuo se disolvió en DCM y la solución se lavó con $NaHCO_3$ ac. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, EtOAc) dio el compuesto del título (72 mg, 82 %). δH ($CDCl_3$) 8,30 (1H, s); 7,05-6,97 (3H, m); 6,89 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,83-6,68 (3H, m); 6,66 (1H, d, *J* 8,6 Hz); 6,20 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,11 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 3,80 (2H, br s); 1,14 (3H, t, *J* 7,1 Hz).

Producto intermedio 85

7-{4-[bis(metilsulfonil)amino]fenil}-3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de producto intermedio 84 (70 mg, 0,16 mmol), cloruro de metansulfonilo (18 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (0,023 mL, 0,16 mmol) en DCM (2mL) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La solución se lavó con $NaHCO_3$ ac., se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, EtOAc) dio el compuesto del título (50 mg, 53 %). δH ($CDCl_3$) 8,50 (1H, s); 7,51 (2H, d, *J* 6,5 Hz); 7.45 (2H, d, *J* 6,5 Hz); 7,11 (1H, m); 7,01 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,93-6,72

(2H, m); 6,30 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,22 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 3,39 (6H, s); 1,25 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,704 minutos, 598 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 86

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 5 y 4-fluoro-3-metilanilina por el método del ejemplo 1. Sólido blanco. δH (DMSO-d6) 8,72 (1H, s); 7,67-7,60 (3H, m); 7,51-7,49 (2H, m); 7,18-7,10 (3H, m); 7,09-6,99 (1H, m); 6,39 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,15 (2H, q, *J* 7,07 Hz); 2,22 (3H, s); 1,72 (3H, t, *J* 7,08 Hz). LCMS (ES^+) 423 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 87

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de amonio

Se preparó a partir del producto intermedio 86 por el método del producto intermedio 31. Sólido beige. δH (DMSO-d6) 7,81-7,75 (3H, m); 7,64-7,62 (2H, m); 7,41-7,38 (1H, d, *J* 9,55 Hz); 7,20-7,15 (1H, t, *J* 9,01 Hz); 7,04-7,03 (1H, br m); 6,93-6,90 (1H, br m); 6,48-6,46 (1H, d, *J* 9,54 Hz); 2,35 (3H, s). LCMS (ES^+) 395 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 88

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de pentafluorofenilo

Se agregó EDC (0,163 g, 0,852 mmol) a una solución de producto intermedio 87 (0,284 g, 0,710 mmol) en DMF (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó pentafluorofenol (0,196 g, 1,065 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM el cual después se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La

purificación por cromatografía en columna (sílice, 50 % hexano / EtOAc) produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0,226 g). δH (DMSO-d6) 8,96 (1H, s); 7,07-6,95 (5H, br m); 7,55-7,39 (4H, br m); 6,29 (1H, d, *J* 9,86 Hz); 2,08 (3H, s). LCMS (ES^+) 561 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 89

2-acetil-3-amino-7-feniltieno[2,3-*b*]piridin-6(7*H*)-ona

Una mezcla de producto intermedio 10 (2,5 g, 10 mmol) y cloroacetona (0,88 mL, 11 mmol) en acetonitrilo (45 mL) se calentó a 50°C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y la purificación por cromatografía en columna (sílice, 2,5 % a 3 % MeOH en DCM) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (2,32 g, 82 %). δH (DMSO-d6) 8,27 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,92 (2H, br s); 7,72-7,63 (3H, m); 7,59-7,50 (2H, m); 6,61 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 2,18 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 2,883 minutos, 284,9 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 90

2-acetil-3-bromo-7-feniltieno[2,3-*b*]piridin-6(7*H*)-ona

Se preparó a partir del producto intermedio 89 por el método del producto intermedio 14. Sólido marrón claro. δH (DMSO-d6) 7,98 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,74-7;65 (3H, m); 7,59-7,56 (2H, m); 6,77 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,68 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,388 minutos, 349,8 $(M+H)^+$.

Producto intermedio 91

3-amino-6-oxo-7-piridin-3-il-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se agregó acetonitrilo (5 mL) a una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica (16,1 mL de solución 1M en THF, 16,1 mmol) en THF (50 mL) a -78°C. Se agregó piridilisotiocianato (0,820 mL, 7,34 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. Se agregaron EtOH (30 mL) y N,N-dimetiluracilo (1,03 g, 7,34 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20 mL), se agregó cloroacetonitrilo (0,470 mL, 7,34 mmol) y

la mezcla se calentó a 50°C durante 3 h. El disolvente a granel se eliminó al vacío, se agregó agua (50 mL) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. El precipitado se filtró, se lavó con agua y éter y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (1,47 g, 75 %). δH (DMSO-d6) 8,80-8,64 (2H, m); 8,13-7,95 (2H, m); 7,60-7,56 (1H, m), 7,09 (2H, s); 6,48 (1H, d, *J* 9,5 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,493 minutos, 268,9 $(M+H)^+$.

Producto Intermedio 92

3-bromo-6-oxo-7-piridin-3-il-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 91 por el método del producto intermedio 14. LCMS (ES^+) TR 2,954 minutos, 331,8 $(M+H)^+$.

Producto Intermedio 93

3-[({3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-il}carbonil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de producto intermedio 79 (250 mg, 0,44 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó 3-amino-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (350 mg, 1,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó un equivalente adicional de aminopirrolidina (96 mg, 0,44 mmol) y la reacción se agitó por otras 18 h. A continuación se eliminó el disolvente al vacío y el residuo crudo se sometió a cromatografía en columna (sílice, 60 % EtOAc en isohexano) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (141 mg, 53 %). LCMS (ES^+) TR 3,63 minutos, 601 $(M+H)^+$.

Ejemplo 1

3-(fenilamino)-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (12 mg, 0,0133 mmol, 5 moles %) a una mezcla de producto intermedio 5 (100 mg, 0,265 mmol), carbonato de cesio (120 mg, 0,37 mmol), anilina (0,030 mL, 0,32 mmol) y BINAP (17 mg, 0,027 mmol, 10 moles %) en tolueno anhidro (2 mL) y la

reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía sobre sílice (0-20 % EtOAc en DCM) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg). δH ($CDCl_3$) 8,70 (1H, bs); 7,57-7,47 (3H, m); 7,33-7,25 (4H, m); 7,20-7,10 (4H, m); 6,27 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,19 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,22 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,10 minutos, 391 $(M+H)^+$.

Procedimiento general para la preparación de 3-anilino-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilatos de etilo

Los compuestos de los ejemplos 2-13 se prepararon mediante síntesis paralelas utilizando una estación de reacción Radleys Carousel (Radleys Ltd., Saffron Walden, U.K.) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1. Por lo tanto a cada tubo de reacción secado en el horno del Carousel se le agregó un agitador magnético, la anilina sustituida adecuada (0,64 mmol), tolueno anhidro (3 mL), producto intermedio 5 (200 mg, 0,53 mmol), carbonato de cesio (240 mg, 0,74 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (48 mg, 0,053 mmol, 10 moles %) y BINAP (66 mg, 0,106 mmol, 20 moles %). Las reacciones se calentaron a reflujo en atmósfera de nitrógeno y con agitador magnético durante 48 h. Cada reacción se diluyó a continuación con DCM (10 mL), se lavó con agua (10 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. Los productos crudos se purificaron sobre sílice eluyendo con 0-20 % EtOAc en DCM para obtener los compuestos del título como sólidos.

Ejemplo 2

3-[(2-clorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir de 2-cloroanilina para obtener el compuesto del título (92mg). δH ($CDCl_3$) 8,60 (1H, bs); 7,56-7,48 (3H, m); 7,40-7,38 (1H, m); 7,36-7,32 (2H, m); 7,20-7,15 (2H, m); 7,14-7,05 (1H, m); 7,05-6,98 (1H, m);

6,35 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,21 (2H q, *J* 7,1 Hz); 1,23 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,38 minutos, 425 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3

3-[(3-clorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir de 3-cloroanilina para obtener el compuesto del título (65 mg). δH ($CDCl_3$) 8,60 (1H, bs); 7,57-7,50 (3H, m); 7,36-7,30 (2H, m); 7,20-7,18 (1H, m); 7,18 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,05 (1H, d, *J* 1,5 Hz); 7,05-7,04 (1H, m); 6,96-6,92 (1H, m); 6,35 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,19 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,22 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,30 minutos, 425 $(M+H)^+$.

Ejemplo 4

3-[(4-clorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir de 4-cloroanilina para obtener el compuesto del título (115mg). δH ($CDCl_3$) 8,63 (1H, bs); 7,56-7,50 (3H, m); 7,34-7,31 (2H, m); 7,28-7,24 (2H, m); 7,12 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 7,02-6,99 (2H, m); 6,32 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,19 (2H, q, *J* 7,2 Hz); 1,22 (3H, t, *J* 7,2 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,32 minutos, 425 $(M+H)^+$.

Ejemplo 5

3-[metil(fenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir de N-metilanilina para obtener el compuesto del título (53 mg). δH ($CDCl_3$) 7,61-7,43 (3H, m); 7,40-7,32 (2H, m); 7,26 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,22-7,10 (2H, m); 6,77 (1H, t, *J* 7,3 Hz); 6,67 (2H, dd, *J* 8,7, 1,0 Hz); 6,43 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,10 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 3,33 (3H, s); 1,11 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,01 minutos, 405 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6

3-[(2-metoxifenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir de 2-metoxianilina para obtener el compuesto del título (133 mg). δH ($CDCl_3$) 8,53 (1H, bs); 7,58-7,41 (3H, m); 7,36-7,29 (2H, m); 7,26 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,07-6,96 (2H, m); 6,89-6,75 (2H, m); 6,30 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,18 (2H, q, *J* 7,2 Hz); 3,84 (3H, s); 1,22 (3H, t, *J* 7,2 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,06 minutos, 421 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7

6-oxo-7-fenil-3-[(3-trifluorometoxifenil)amino]-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir de 3-trifluorometoxianilina para obtener el compuesto del título (60 mg). δH ($CDCl_3$) 8,66 (1H, bs); 7,58-7,41 (3H, m); 7,34 (2H, d, *J* 8,0 Hz); 7,28 (1H, t, *J* 8,3 Hz); 7,20 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,98-6,93 (1H, m); 6,92-6,83 (2H, m); 6,35 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,19 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,22 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,39 minutos, 475 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8

3-[(4-cianofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir de 4-cianoanilina para obtener el compuesto del título (110 mg). δH ($CDCl_3$) 8,59 (1H, bs); 7,61-7,45 (5H, m); 7,36-7,31 (2H, m); 7,28 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,02 (2H, d, *J* 8,6 Hz); 6,43 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,20 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,23 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,71 minutos, 416 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9

3-[(3-cianofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir de 3-cianoanilina para obtener el compuesto del título (100 mg). δH ($CDCl_3$) 8,58 (1H, bs); 7,61-7,43 (3H, m); 7,40-7,20 (6H, m); 7,14 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,38 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,19 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,23 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,78 minutos, 416 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10

3-[(2-cianofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir de 2-cianoanilina para obtener el compuesto del título (133 mg). δH ($CDCl_3$) 8,72 (1H, bs); 7,61-7,47 (4H, m); 7,43-7,40 (1H, m); 7,36-7,31 (2H, m); 7,22-7,15 (1H, m); 7,11-7,00 (2H, m); 6,40 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,22 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,24 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,80 minutos, 416 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11

3-[(3-fluoro-4-metoxifenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir de 3-fluoro-4-metoxianilina para obtener el compuesto del título (122 mg). δH ($CDCl_3$) 8,63 (1H, bs); 7,58-7,40 (3H, m); 7,32-7,25 (2H, m); 6,99 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,93-6,78 (3H, m); 6,28 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,18 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 3,85 (3H, s); 1,22 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,99 minutos, 439 $(M+H)^+$.

Ejemplo 12

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir de 2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (99 mg). δH ($CDCl_3$) 8,49 (1H, bs); 7,58-7,40 (3H, m); 7,32-7,25 (2H, m); 7,13-7,04 (1H, m); 7,01 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,93-6,86 (1H, m); 6,82-6,75 (1H, m); 6,31 (1H, d, *J*, 9,8 Hz); 4,20 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,23 (3H, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,06 minutos, 427 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13

6-oxo-7-fenil-3-[(3-tolil)amino]-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir de 3-toluidina para obtener el compuesto del título (95 mg). δH ($CDCl_3$) 8,66 (1H, bs); 7,59-7,41 (3H, m); 7,36-7,27 (2H, m); 7,22-7,13 (1H, m); 7,11 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,95-6,84 (3H, m); 6,27 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,18 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,28 (3H, s); 1,22 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,36 minutos, 405 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14

6-oxo-3-(fenilamino)-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de amonio

Se agregó hidróxido de litio monohidratado (302 mg, 7,2 mmol) a una suspensión del compuesto del ejemplo 1 (1,49 g, 3,6 mmol) en THF (20 mL) y agua (20 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el THF a granel se eliminó al vacío. El concentrado restante se diluyó con cloruro de amonio saturado (ac.) (50 mL) y el precipitado sólido se filtró y se lavó con agua (2 x 20 mL) y Et_2O (2 x 20 mL) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco en cantidad cuantitativa. LCMS (ES^+) TR 3,24 minutos, 363 $(M+H)^+$.

Ejemplo 15

3-(fenilamino)-7-feniltieno[2,3-b]piridin-6(7*H*)-ona

A una solución del compuesto del ejemplo 14 (200 mg) en 1,4-dioxano (10 mL) se le agregó HCl (ac.) 2 M (0,5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (30mL), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los extractos EtOAc se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre sílice (0-5 % EtOAc en DCM) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg). δH (DMSO-d6) 8,21 (1H, bs); 7,96 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,63-7,47 (3H, m); 7,43-7,36 (2H, m); 7,25-7,11 (2H, m); 7,10-7,03 (2H, m); 6,82-6,71 (1H, m); 6,46 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 6,44 (1H, s). LCMS (ES^+) TR 3,54 minutos, 319 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16

6-oxo-3-(fenilamino)-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

A una suspensión del compuesto del ejemplo 14 (370 mg, 1,02 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se le agregó 1,1'-carbonildiimidazol (182 mg, 1,12 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 20 min. Se agregó hidróxido de amonio (2 mL de NH_3 al 28 % en agua) y la reacción se agitó durante 72 h. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía sobre sílice (0-15 % THF en DCM) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (123 mg). δH (DMSO-d6) 8,74 (1H, s); 7,67-7,34 (3H, m); 7,33-7,27 (2H, m); 7,22-7,00 (5H, m); 6,82-6,71 (3H, m); 6,21 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,04 minutos, 362 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16 (ruta alternativa)

6-oxo-7-fenil-3-fenilamino-6,7-dihidro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

A un matraz de fondo redondo de 100 mL, equipado con entrada y salida de nitrógeno se le agregó el compuesto del ejemplo 18 (1,45 g) y 13,3 mL de una solución de 0,382 g de hidróxido de sodio en agua (20 mL), más 30 mL de etanol absoluto. La reacción se puso en régimen de reflujo. Después de aproximadamente 1 h a reflujo la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 100 mL de HCl 1 M. Esta mezcla se extrajo entonces con 2 x 75 mL de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación con HCl 1M (2 x 50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron hasta sequedad. El producto crudo resultante se pasó a continuación hacia abajo por una columna de sílice eluyendo con 4:1 DCM:EtOAc. A continuación el producto se secó al vacío a 50°C para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,47 g). δH (DMSO-d6) 8,85 (1H, s); 7,60-7,40 (5H, m); 7,30-7,10 (5H, m); 6,80 (3H, m); 6,30 (1H, d, *J* 8,5 Hz). LCMS (Condiciones B) (ES^+) TR 2,92 minutos, 362 $(M+H)^+$.

Ejemplo 17

6-oxo-*N*-(2-piperidinoetil)-3-(fenilamino)-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

A una suspensión del compuesto del ejemplo 14 (90 mg, 0,23 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó EDC (60 mg, 0,30 mmol) y HOBT (41 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó una solución de 1-(2-aminoetil)piperidina (45 mg, 0,35 mmol) en DCM (0,5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con agua (2 x 5 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice (0-20 % THF en DCM) para obtener el compuesto del título como un sólido color hueso (23 mg). δH ($CDCl_3$) 8,61 (1H, s); 7,61-7,43 (3H, m); 7,40-7,27 (2H, m); 7,25-7,13 (3H, m); 7,00-6,89 (3H, m); 6,50 (1H, bs); 6,33 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,43-3,25 (2H, m); 2,47-2,32

(2H, m); 2,31-2,11 (4H, m); 1,50-1,40 (4H, m); 1,39-1,25 (2H, m). LCMS (ES^+) TR 2,40 minutos, 473 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18

6-oxo-3-(fenilamino)-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (34 mg, 0,0375 mmol, 5 moles %) a una mezcla de producto intermedio 9 (250 mg, 0,75 mmol), carbonato de cesio (342 mg, 1,05 mmol), anilina (0,082 mL, 0,9 mmol) y BINAP (47 mg, 0,075 mmol, 10 moles %) en tolueno anhidro (7 mL) y la reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (60 mL) y agua (25 mL) y los extractos DCM se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre sílice (10-15 % EtOAc en DCM) para obtener el compuesto del título como un sólido color hueso (185 mg). δH ($CDCl_3$) 7,79-7,71 (3H, m); 7,56-7,41 (5H, m); 7,33-7,29 (1H, m); 7,24 (2H, dd, *J* 7,5, 1,0 Hz); 6,65 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,59 (1H, bs). LCMS (ES^+) 344 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18 (ruta alternativa)

6-oxo-7-fenil-3-fenilamino-6,7-dihidro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

A un matraz de 2 cuellos de fondo redondo seco de 50 ml, equipado con entrada y salida de nitrógeno se le agregó Cs_2CO_3 (1,38 g), (+/-)-BINAP (188 mg), producto intermedio 9 (1,00 g) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (138,4 mg). A esta mezcla se le agregaron 20 mL de tolueno anhidro, que había sido exhaustivamente desgasificado. A continuación la mezcla de reacción se pasó a través de un ciclo de vacío y nitrógeno. A la mezcla de reacción se le agregó anilina (0,338 g) mediante una jeringa. La reacción se puso en régimen de reflujo. Después de 16 h a reflujo la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración. A continuación este sólido crudo se suspendió en 10 mL de HCl

1,0 M durante 1 hora. El sólido de color beige se recogió por filtración, lavándolo con 10 mL de agua. A continuación el producto se secó al vacío a 50°C para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro (0,68 g). δH (DMSO-d6) 9,60 (1H, s); 8,25 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 7,75-7,90 (5H, m); 7,50 (2H, m); 7,40 (2H, m); 7,30 (1H, t, *J* 7,5 Hz); 6,85 (1H, d, *J* 8,5 Hz). LCMS (Condiciones B) (ES^+) TR 3,58 minutos, 344 $(M+H)^+$.

Ejemplo 19

3-(3-bromofenilamino)-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromoanilina (155 mg, 0,9 mmol) siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 18 para obtener el producto como un sólido amarillo pálido (183 mg). δH ($CDCl_3$) 7,91-7,83 (3H, m); 7,83-7,66 (2H, m); 7,62 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,52-7,44 (3H, m); 7,23 (1H, dt, *J* 7,1, 1,7 Hz); 6,81 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,74 (1H, bs). LCMS (ES^+) 422 $(M+H)^+$ ^{79}Br, 424 $(M+H)^+$ ^{81}Br.

Ejemplo 20

3-(3-clorofenilamino)-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloroanilina (115 mg, 0,9 mmol) siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 18 para obtener el producto como un sólido amarillo pálido (125 mg). δH ($CDCl_3$) 7,67-7,58 (3H, m); 7,44-7,41 (2H, m); 7,39 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,31-7,26 (1H, m); 7,12-7,09 (1H, m); 7,04 (1H, t, *J* 2,0 Hz); 6,95-6,92 (1H, m); 6,57 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,54 (1H, bs). LCMS (ES^+) 378 $(M+H)^+$ ^{35}Cl, 380 $(M+H)^+$ ^{37}Cl.

Ejemplo 21

7-(2-clorofenil)-3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Una mezcla de producto intermedio 14 (500 mg, 1,37 mmol), 4-fluoro-3-metil anilina (206 mg, 1,64 mmol), carbonato de cesio (625 mg, 1,92 mmol), BINAP (85 mg, 0,37 mmol, 10 moles %) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (63 mg, 0,0685 mmol, 5 moles %) en tolueno se calentó a reflujo durante 18 h. Se agregaron una segunda carga de BINAP (42 mg, 5 moles %) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (31,5 mg, 2,5 moles %) y la mezcla se calentó a reflujo por otros 4 días. La mezcla se repartió entre DCM (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 10 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un sólido blanco (160 mg, 28 %). δH (DMSO-d6) 9,39 (1H, s); 8,17 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,87 (1H, dd, *J* 1,7, 7,9 Hz); 7,79 (1H, dd, *J* 2,1, 7 Hz); 7,75-7,66 (2H, m); 7,24-7,12 (3H, m); 6,71 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,29 (3H, d, *J* 1,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,63 minutos, 410 $(M+H)^+$

Ejemplo 22

7-(2-clorofenil)-3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Se agregó hidróxido de sodio (0,68 mL de una solución ac. 0,25 M, 0,17 mmol) al compuesto del ejemplo 21 (136 mg, 0,33 mmol) en etanol (6 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se suspendió en agua y el sólido se filtró y se secó. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 20 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (65 mg, 46 %). δH ($CDCl_3$) 9,08 (1H, br s); 7,60-7,57 (1H, m); 7,48-7,41 (2H, m); 7,38-7,35 (1H, m); 7,06 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,93-6,85 (3H, m); 6,29 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 5,18 (2H, br s); 2,20 (3H, d, *J* 1,4 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,28 minutos, 428 $(M+H)^+$

Ejemplo 23

3-anilino-7-(2-clorofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 14 y anilina por el método del ejemplo 21. Sólido amarillo pálido (100 mg, 32 %). δH (DMSO-d6) 9,45 (1H, br s); 8,12 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,90-7,87 (1H, m); 7,80-7,78 (1H, m); 7,74-7,69 (2H, m); 7,44-7,39 (2H, m); 7,27-7,24 (2H, m); 7,17-7,13 (1H, m); 6,71 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,95 minutos, 378,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24

3-anilino-7-(2-clorofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Se agregó hidróxido de sodio (1,44 mL de una solución ac. 0,25 M, 0,24 mmol) al compuesto del ejemplo 23 (90 mg, 0,24 mmol) en etanol (10 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante1 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se suspendió en agua y el sólido se filtró y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido color hueso (66 mg, 70 %). δH (DMSO-d6) 9,04 (1H, br s); 7,89-7,86 (1H, m); 7,81-7,79 (1H, m); 7,74-7,67 (2H, m); 7,43 (2H, br s); 7,42-7,40 (1H, m); 7,36-7,32 (2H, m); 7,04-6,99 (3H, m); 6,50 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,07 minutos, 396,0 $(M+H)^+$

Ejemplo 25

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-7-(4-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Se agregó hidróxido de sodio (2,0 mL de una solución ac. 0,25 M, 0,5 mmol) al producto intermedio 18 (350 mg, 0,65 mmol) en etanol (20 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante1 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se suspendió en agua (2 x 15 mL) y el sólido se filtró y se secó. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 20 % EtOAc en DCM) dio un sólido marrón pálido el que fue triturado con Et_2O/hexano (1:2, 20 mL). El sólido se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido marrón pálido (80 mg, 30 %). δH(DMSO-d6) 9,00 (1H, br s); 7,43-7,36 (4H, m); 7,29 (2H, br s); 7,24 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,06-7,01 (1H, m); 6,92-6,89 (1H, m); 6,79-

6,77 (1H, m); 6,37 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,41 (3H, s); 2,18 (3H, d, J_{H-F} 1,2 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,33 minutos, 408,0 $(M+H)^+$

Ejemplo 26

7-(4-metilfenil)-3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Una mezcla de producto intermedio 17 (225 mg, 0,65 mmol), 3-metilanilina (0,165 mL, 0,78 mmol), carbonato de cesio (297 mg, 0,91 mmol), BINAP (41 mg, 0,065 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (30 mg, 0,0325 mmol) en tolueno (5 mL) se calentó a 100°C en atmósfera de N_2 durante 18 h. La mezcla se repartió entre DCM (100 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 5 a 10 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un sólido marrón pálido (63 mg, 26 %). δH (DMSO-d6) 9,04 (1H, br s); 7,77 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,23-7,16 (4H, m); 7,02-6,98 (1H, m); 6,77-6,74 (2H, m); 6,68-6,66 (1H, m); 6,37 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,21 (3H, s); 2,08 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,72 minutos, 372,0 $(M+H)^+$

Ejemplo 27

7-(4-metilfenil)-3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Se agregó hidróxido de sodio (0,30 mL de una solución ac. 0,25 M, 0,075 mmol) al compuesto del ejemplo 26 (56 mg, 0,15 mmol) en etanol (4 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante1 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se suspendió en agua, se acidificó con HCl ac. 1 M, y el sólido se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (40 mg, 68 %). δH (DMSO-d6) 8,93 (1H, br s); 7,44-7,37 (4H, m); 7,30 (2H, br s); 7,29 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,14 (1H, t, *J* 7,6 Hz); 6,78-6,71 (3H, m); 6,39 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 2,42 (3H, s); 2,25 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,29 minutos, 390,0 $(M+H)^+$

Ejemplo 28

7-ciclopropil-3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 21 y 4-fluoro-3-metilanilina por el método del ejemplo 21. Sólido amarillo claro. δH ($CDCl_3$) 7,19 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,97-6,84 (3H, m); 6,51 (1H, br s); 6,35 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,08-3,02 (1H, m); 2,25 (3H, s); 1,32-1,23 (2H, m); 1,14-1,07 (2H, m). LCMS (ES^+) TR 3,385 minutos, 339,9 $(M+H)^+$

Ejemplo 29

7-ciclopropil-3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 28 por el método del ejemplo 22. Sólido amarillo claro. δH ($CDCl_3$) 9,0-8,8 (1H, br s); 7,01 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,98-6,84 (3H, m); 6,23 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,51 (2H, br s); 3,07-3,03 (1H, m); 2,22 (3H, s); 1,30-1,23 (2H, m); 1,15-1,12 (2H, m). LCMS (ES^+) TR 3,009 minutos, 358,0 $(M+H)^+$

Ejemplo 30

7-ciclopropil-3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 21 y m-toluidina por el método del ejemplo 21. Sólido amarillo claro. δH ($CDCl_3$) 7,25 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,20-7,16 (1H, m); 6,04 (1H, d, *J* 7,6 Hz); 7,82-7,80 (2H, m); 6,67 (1H, s); 6,33 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 3,07-3,02 (1H, m); 2,31 (3H, s); 1,32-1,17 (2H, m); 1,14-1,07 (2H, m). LCMS (ES^+) TR 3,336 minutos, 321,9 $(M+H)^+$

Ejemplo 31

7-ciclopropil-3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 30 por el método del ejemplo 22. Sólido amarillo claro. δH ($CDCl_3$) 8,65 (1H, br s); 7,25-7,11 (2H, m); 6,88 (1H,

d, *J* 7,5 Hz); 6,83-6,80 (2H, m); 6,24 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,68 (2H, br s); 3,08-3,05 (1H, m); 2,3 (3H, s); 1,34-1,23 (2H, m); 1,15-1,13 (2H, m). LCMS (ES^+) TR 2,888 minutos, 340,0 $(M+H)^+$

Ejemplo 32

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-7-(2-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 24 y 4-fluoro-3-metilanilina por el método del ejemplo 21. δH ($CDCl_3$) 7,52-7,38 (4H, m); 7,28-7,26 (1H, m); 7,03-6,90 (3H, m); 6,50 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,27 (1H, s); 2,29 (3H, s); 2,14 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,641 minutos, 389,9 $(M+H)^+$

Ejemplo 33

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(2-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 24 y 2,4-difluoroanilina por el método del ejemplo 21. δH ($CDCl_3$) 7,5-7,34 (4H, m); 7,26-7,24 (1H, m); 7,2-7,14 (1H, m); 7,0-6,88 (2H, m); 6,57 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,36 (1H, br s); 2,14 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,464 minutos, 394,0 $(M+H)^+$

Ejemplo 34

7-(2-metilfenil)-3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 25 por el método del ejemplo 22. δH ($CDCl_3$) 7,48-7,36 (3H, m); 7,28-7,18 (3H, m); 6,95-6,89 (3H, m); 6,36 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 5,48 (2H, br s); 2,34 (3H, s); 2,13 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,24 minutos, 390,0 $(M+H)^+$

Ejemplo 35

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-7-(2-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 32 por el método del ejemplo 22. δH ($CDCl_3$) 7,48-7,37 (3H, m); 7,27-7,26 (1H, m); 7,13 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 7,0-6,91 (3H, m); 6,36 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 5,39 (2H, br s); 2,27 (3H, s); 2,13 (3H, s).

LCMS (ES^+) TR 3,29 minutos, 408,0 $(M+H)^+$

Ejemplo 36

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(2-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 33 por el método del ejemplo 22. δH (DMSO-d6) 9,27 (1H, s); 7,59-7,40 (7H, m); 7,35-7,31 (1H, m); 7,19-7,06 (2H, m); 6,48 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,55 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,18 minutos, 412,0 $(M+H)^+$

Ejemplo 37

3-anilino-7-(1H-indol-5-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 26 y anilina por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo pálido. δH ($CDCl_3$) 8,70 (1H, br s); 8,56 (1H, br s); 7,56 (1H, br s); 7,41-7,26 (3H, m); 7,21-7,09 (5H, m); 7,01 (1H, dd, *J* 8,5, 2,0 Hz); 6,53 (1H, br s); 6,32 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,15 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,18 (3H, t, *J* 7,1Hz). LCMS (ES^+) TR 3,77 minutos, 430 $(M+H)^+$.

Ejemplo 38

3-anilino-7-(1H-indol-5-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Una mezcla del compuesto del ejemplo 37 (200 mg) y amoníaco líquido (5 mL) en etoxietanol (10 mL) se calentó en un recipiente hermético a 80°C a 400 p.s.i. durante 48 h. El disolvente se eliminó al vacío y la purificación por cromatografía en columna (sílice, 10 % a 40 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (42 mg). δH ($CDCl_3$) 9,00 (1H, br s); 8,65 (1H, br s);

7,57 (1H, s); 7,37 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 7,30-7,24 (2H, m); 7,20-7,18 (2H, m); 7,16 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,18-6,98 (3H, m); 6,52 (1H, br s); 6,33 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,20 (2H, br s). LCMS (ES^+) TR 3,77 minutos, 430 $(M+H)^+$. LCMS (ES^+) TR 2,93 minutos, 401 $(M+H)^+$.

Ejemplo 39

3-[(2-cianofenil)amino]-7-(1H-indol-5-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 26 y 2-cianoanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,96 (1H, br s); 8,67 (1H, br s); 7,89-7,74 (2H, m); 7,72-7,56 (2H, m); 7,48-7,44 (2H, m); 7,31-7,27 (3H, m); 6,79 (1H, br s); 6,66 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4.41 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,42 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,53 minutos, 455 $(M+H)^+$.

Ejemplo 40

3-[(2-cianofenil)amino]-7-(1H-indol-5-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 39 por el método del ejemplo 38. δH (DMSO-d6) 11,21 (1H, br s); 9,33 (1H, m); 7,51-7,49 (1H, m); 7,44 (1H, d, *J* 1,8 Hz); 7,38 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 7,28-7,19 (4H, m); 7,10 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 6,87 (1H, dd, *J* 8,6, 2,0 Hz); 6,85-6,73 (1H, m); 6,72-6,63 (1H, m); 6,33 (1H, m); 6,20 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,89 minutos, 426 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41

3-[(2-cianofenil)amino]-7-[1-(metilsulfonil)-1H-indol-5-il]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 27 y 2-cianoanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8.73 (1H, br s); 8,08 (1H, d, *J* 8,7 Hz); 7,64 (1H, s); 7,60 (1H, d, *J* 7,7Hz); 7,53 (1H, d, *J* 3,8 Hz); 7,44 (1H, t, *J* 7,9 Hz); 7,32 (1H, dd, *J* 8,7, 1,8 Hz); 7,19 (1H, d, *J* 2,4 Hz); 7,09-7,04 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,74

(1H, d, *J* 3,6 Hz); 6,42 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,21 (2H, q, *J* 7,2 Hz); 3,15 (3H, s); 1,22 (3H, t, *J* 7,2 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,68 minutos, 533 $(M+H)^+$.

Ejemplo 42

3-[(2-cianofenil)amino]-7-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 28 y 2-cianoanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,73 (1H, br s); 7,58-7,55 (2H, m); 7,47-7,41 (2H, m); 7,18 (1H, d, *J* 1,7 Hz); 7,13-7,11 (2H, m); 7,07-7,04 (2H, m); 6,52 (1H, d, *J* 2,4 Hz); 6,42 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,19 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 3,80 (3H, s); 1,19 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,83 minutos, 469 $(M+H)^+$.

Ejemplo 43

3-anilino-7-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Una mezcla de producto intermedio 30 (225 mg, 0,73 mmol), anilina (0,082 mL, 0,9 mmol), carbonato de cesio (342 mg, 1,08 mmol), BINAP (47 mg, 10 moles %) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (34 mg, 5 moles %) en tolueno (7 mL) se calentó a 105°C durante 24 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (75 mL) y agua (75 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 5 % THF en DCM) dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (110 mg, 47 %). δH ($CDCl_3$) 7,29-7,25 (2H, m); 7,19 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,15-7,04 (1H, m); 7,00-6,97 (2H, m); 6,40 (1H, br s); 6,34 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,91 (2H, d, *J* 7,1 Hz); 1,33-1,19 (1H, m); 0,80-0,45 (4H, m). LCMS (ES^+) 322,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 44

3-anilino-7-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 29 y anilina por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo pálido. δH ($CDCl_3$) 8,71 (1H, br s); 7,29-7,22 (2H, m); 7,10-6,97 (4H, m); 6,18 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,27 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 3,94 (2H, d, *J* 7,2 Hz); 1,40-1,33 (1H, m); 1,32 (3H, t, *J* 7,1 Hz); 0,53-0,48 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,79 minutos, 369,0 $(M+H)^+$

Ejemplo 45

3-anilino-7-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Una mezcla de 1,1'-carbonildiimidazol (433 mg, 2,7 mmol), y producto intermedio 31 (650 mg, 1,91 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó NH_3 ac. conc. (15 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h, a continuación se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). El extracto orgánico se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3 x 50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 15 % a 25 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un sólido blanco (210 mg, 32 %). δH ($CDCl_3$) 8,62 (1H, br s); 7,09-7,03 (2H, m); 6,90 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,88-6,82 (3H, m); 6,07 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,28 (2H, br s); 3,78 (2H, d, *J* 7,1 Hz); 1,20-1,14 (1H, m); 0,40-0,33 (4H, m). LCMS (ES^+) 340,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 46

3-anilino-7-(ciclopropilmetil)-N-metoxi-N-metil-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 31 y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina por el método del ejemplo 17. Sólido amarillo pálido δH ($CDCl_3$) 9,98 (1H, br s); 7,24-7,19 (2H, m); 7,07 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,04-7,00 (3H, m); 6,18 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,96 (2H, d, *J* 7,1 Hz); 3,76 (3H, s); 3,26 (3H, s); 1,41-1,31 (1H, m); 0,54-0,50 (4H, m). LCMS (ES^+) 384,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 47

7-(ciclopropilmetil)-3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 29 y 2,4-difluoroanilina por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo pálido. δH ($CDCl_3$) 8,68 (1H, br s); 7,25-7,19 (1H, m); 7,09 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,06-6,91 (2H, m); 6,39 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,45 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 4,11 (2H, d, *J* 7,2 Hz); 1,57-1,50 (1H, m); 1,49 (3H, t, *J* 7,1 Hz); 0,70-0,65 (4H, m). LCMS (ES^+) 384,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 48

7-(ciclopropilmetil)-3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

El ácido 7-(ciclopropilmetil)-3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico se preparó a partir del compuesto del ejemplo 47 por el método del producto intermedio 31. El compuesto del título se preparó a partir de este acido por el método del ejemplo 46. δH ($CDCl_3$) 8,72 (1H, br s); 7,02-6,94 (2H, m); 6,89-6,82 (1H, m); 6,78-6,73 (1H, m); 6,26 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,46 (2H, br s); 3,94 (2H, d, *J* 7,2 Hz); 1,37-1,29 (1H, m); 0,50-0,48 (4H, m). LCMS (ES^+) 376,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 49

7-(ciclopropilmetil)-3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 30 y m-toluidina por el método del ejemplo 1. Sólido anaranjado. δH ($CDCl_3$) 7,26-7,18 (3H, m); 6,94 (1H, d, *J* 7,6 Hz); 7,84 (1H, d, *J* 8,7 Hz); 6,39 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,38 (1H, s); 3,97 (2H, d, *J* 7,2 Hz); 2,32 (3H, s); 1,41-1,31 (1H, m); 0,62-0,53 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,593 minutos, 335,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 50

7-(ciclopropilmetil)-3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 30 y 4-fluoro-3-metilanilina por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo. δH ($CDCl_3$) 7,19 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,0-6,87 (3H, m); 6,42 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 6,36 (1H, s); 3,98 (2H, d, *J* 7,2 Hz); 2,27 (3H, s); 1,42-1,32 (1H, m); 0,67-0,52 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,577 minutos, 354 $(M+H)^+$.

Ejemplo 51

3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 30 y 3-cloro-4-fluoroanilina por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo. δH ($CDCl_3$) 7,27-7,25 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,16-7,11 (2H, m); 6,97-6,93 (1H, m); 6,48 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 6,41 (1H, s); 4,0 (2H, d, *J* 7,2 Hz); 1,40-1,26 (1H, m); 0,65-0,54 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,608 minutos, 374 $(M+H)^+$.

Ejemplo 52

7-(ciclopropilmetil)-3-[(2,4-dimetilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 30 y 2,4-dimetilanilina por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo-anaranjado. δH ($CDCl_3$) 7,08-6,95 (4H, m); 6,34 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 6,08 (1H, s); 3,97 (2H, d, *J* 7,2 Hz); 2,31 (3H, s); 2,28 (3H, s); 1,41-1,27 (1H, m); 0,62-0,51 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,626 minutos, 350,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 53

7-(ciclopropilmetil)-3-[(3,4-dimetilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 30 y 3,4-dimetilanilina por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo. δH ($CDCl_3$) 7,19 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,09 (1H, d, *J* 7,9 Hz); 6,88-6,81 (2H, m); 6,38 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 6,31 (1H, s);

3,98 (2H, d, *J* 7,2 Hz); 2,22 (3H, s); 2,21 (3H, s); 1,41-1,34 (1H, m); 0,63-0,53 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,693 minutos, 350,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 54

7-(ciclopropilmetil)-3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 49 por el método del ejemplo 22. δH ($CDCl_3$) 8,76 (1H, br s); 7,20-7,14 (2H, m); 6,93-6,85 (3H, m); 6,31 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,46 (2H, br s); 4,02 (2H, d, *J* 7,1 Hz); 2,37 (3H, s); 1,48-1,38 (1H, m); 0,63-0,54 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,153 minutos, 353,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 55

7-(ciclopropilmetil)-3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 50 por el método del ejemplo 22. Sólido amarillo. δH ($CDCl_3$) 9,06 (1H, br s); 7,04 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,0-6,80 (3H, m); 6,29 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,34 (2H, br s); 4,0 (2H, d, *J* 7,1 Hz); 2,25 (3H, s); 1,46-1,37 (1H, m); 0,63-0,54 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,207 minutos, 370,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 56

7-(ciclopropilmetil)-3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 51 por el método del ejemplo 22. Sólido amarillo. δH ($CDCl_3$) 9,06 (1H, br s); 7,14-7,06 (3H, m); 6,96-6,92 (1H, m); 6,36 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,4 (2H, br s); 4,02 (2H, d, *J* 7,1 Hz); 1,45-1,37 (1H, m); 0,64-0,55 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,202 minutos, 391,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 57

7-(ciclopropilmetil)-3-[(2,4-dimetilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 52 por el método del ejemplo 22. δH ($CDCl_3$) 9,2 (1H, br s); 7,01 (1H, s); 6,98 (2H, s); 6,89 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,25 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,33 (2H, br s); 4,03 (2H, d, *J* 7,1 Hz); 2,37 (3H, s); 2,33 (3H, s); 1,48-1,40 (1H, m); 0,65-0,56 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,389 minutos, 368,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 58

7-(ciclopropilmetil)-3-[(3,4-dimetilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 53 por el método del ejemplo 22. δH ($CDCl_3$) 8,9 (1H, br s); 7,10 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,05 (1H, d, *J* 8 Hz); 6,87 (1H, s); 6,81 (1H, d, *J* 7,2 Hz); 6,27 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,39 (2H, br s); 4,0 (2H, d, *J* 7,2 Hz); 2,24 (3H, s); 2,22 (3H, s); 1,45-1,37 (1H, m); 0,62-0,53 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,321 minutos, 368,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 59

3-[(2-ciano-3-metilfenil)amino]-7-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 29 y 2-ciano-3-metilanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,75 (1H, br s); 7,33-7,29 (1H, m); 7,17 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 6,97 (1H, d, *J* 7,5 Hz); 6,85 (1H, d, *J* 8,2 Hz); 6,36 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,37 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 4,03 (2H, d, *J* 7,1 Hz); 2,57 (3H, s); 1,48-1,38 (4H, m); 0,63-0,55 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 4,044 minutos, 408,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 60

3-[(2-ciano-3-metilfenil)amino]-7-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 59 por el método del ejemplo 38. Sólido amarillo. δH ($CDCl_3$) 8,4 (1H, br s); 7,30-7,22 (1H, m); 7,19 (1H, d,

J 9,6 Hz); 6,94 (1H, d, *J* 7,6 Hz); 6,72 (1H, d, *J* 8,2 Hz); 6,42 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 5,78 (2H, br s); 4,02 (2H, d, *J* 7,2 Hz); 2,56 (3H, s); 1,44-1,35 (1H, m); 0,64-0,55 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,05 minutos, 378,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 61

3-anilino-7-(ciclopropilmetil)-6-oxo-N-(2-piperidin-1-iletil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 31 y 1-(2-aminoetil)piperidina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 7,22-7,17 (2H, m); 7,13 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,98-6,92 (3H, m); 6,79 (1H, br s); 6,26 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,97 (2H, d, *J* 7,1 Hz); 3,44-3,40 (2H, m); 2,50-2,48 (2H, m); 2,47-2,39 (4H, m); 1,54-1,51 (4H, m); 1,41-1,32 (3H, m); 0,54-0,50 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 2,42 minutos, 451 $(M+H)^+$.

Ejemplo 62

3-[(3-bromofenil)amino]-7-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 29 y 3-bromoanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,50 (1H, br s); 7,25-6,99 (4H, m); 6,86-6,82 (1H, m); 6,15 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,16 (2H, q, *J* 7,4 Hz); 3,84 (2H, d, *J* 7,2 Hz); 1,86 (3H, t, *J* 7,4 Hz); 1,05-0,95 (1H, m); 0,43-0,38 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 4,54 minutos, 448/449 ($^{79}Br/^{80}Br$) $(M+H)^+$.

Ejemplo 63

3-[(3-bromofenil)amino]-7-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 62 por el método del ejemplo 38. δH ($CDCl_3$) 8,72 (1H, br s); 7,14-7,05 (4H, m); 6,89-6,86 (1H, m); 6,30 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 5,57 (2H, s); 3,95 (2H, d, *J* 7,1 Hz); 0,54-0,48 (5H, m). LCMS (ES^+) TR 3,202 minutos, 419 $(M+H)^+$.

Ejemplo 64

3-anilino-6-oxo-7-(3-tienil)-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de producto intermedio 34 (20 mg, 0,63 mmol), ácido 3-tiofenborónico (161 mg, 1,26 mmol) y acetato de cobre(II) (115 mg, 0,63 mmol) en piridina (0,29 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó más acetato de cobre(II) (115 mg, 0,63 mmol) y la reacción continuó por otras 24 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con HCl ac. 2 M, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 20 % EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (30 mg, 12 %). δH ($CDCl_3$) 8,67 (1H, br s); 7,48-7,45 (2H, m); 7,29-7,25 (2H, m); 7,10-7,05 (5H, m); 6,23 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,20 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,24 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,898 minutos, 397 $(M+H)^+$

Ejemplo 65

3-anilino-6-oxo-7-(3-tienil)-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Una mezcla del compuesto del ejemplo 64 (129 mg), 2-etoxietanol y amoníaco líquido se colocó en un recipiente presurizado y se calentó a 80°C y 400 p.s.i. durante 24 h. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 50 % a 100 % EtOAc en hexano) para obtener el compuesto del título (20 mg). δH ($CDCl_3$) 8,75 (1H, br s); 7,36-7,34 (2H, m); 7,16-7,11 (2H, m); 7,03 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,99-6,88 (4H, m); 6,17 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,47 (2H, br s). LCMS (ES^+) TR 2,927 minutos, 368 $(M+H)^+$

Ejemplo 66

3-[(2-cianofenil)amino]-6-oxo-7-(3-tienil)-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de producto intermedio 35 (270 mg, 0,7 mmol), 2-cianoanilina (122 mg, 0,84 mmol), carbonato de cesio (319 mg, 0,98 mmol), BINAP (87 mg, 20 moles %) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (64 mg, 10 moles %)

en tolueno (1 mL) se calentó a reflujo durante 3 días. Se agregó solución saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 20 % a 40 % EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (120 mg, 41 %). δH ($CDCl_3$) 8,7 (1H, br s); 7,67 (1H, d, *J* 7,8 Hz); 7,58 (2H, m); 7,50 (1H, t, *J* 7,9 Hz); 7,26-7,09 (4H, m); 6,46 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,33 (2H, q, *J* 7,1Hz); 1,35 (3H, t, *J* 7,2 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,624 minutos, 421,9 $(M+H)^+$

Ejemplo 67

3-[(2-cianofenil)amino]-6-oxo-7-(3-tienil)-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Una mezcla del compuesto del ejemplo 66 (100 mg), 2-etoxietanol y amoníaco líquido se colocó en un recipiente presurizado y se calentó a 80°C y 400 psi durante 48 h. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc) para obtener el compuesto del título (30 mg). δH ($CDCl_3$) 7,59-7,46 (4H, m); 7,28-7,21 (3H, m); 7,20 (1H, t, *J* 2,0 Hz); 7,01 (1H, d, *J* 8,3 Hz); 6,49 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,55 (2H, br s). LCMS (ES^+) TR 2,845 minutos, 392,9 $(M+H)^+$

Ejemplo 68

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-(3-tienil)-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 37 por el método del ejemplo 64. δH ($CDCl_3$) 8,7 (1H, br s); 7,55 (1H, br s); 7,28 (1H, br s); 7,17 (1H, m); 7,07-6,99 (4H, m); 6,33 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,30 (2H, q, *J* 7,2 Hz); 2,29 (3H, s); 1,28 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,276 minutos, 429 $(M+H)^+$

Ejemplo 69

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-(3-tienil)-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 68 por el método del ejemplo 65. Sólido blanco. δH ($CDCl_3$) 9,03 (1H, br s); 7,48-7,45 (2H, m); 7,09-7,08 (1H, m); 7,03-7,00 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,92-6,82 (3H, m); 6,27 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 5,12 (2H, br s); 2,19 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,144 minutos, 401 $(M+H)^+$

Ejemplo 70

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-7-(3-tienil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 35 y 2,4-difluoroanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8.64 (1H, br s); 7,65-7,62 (2H, m); 7,30-7,22 (2H, m); 7,15 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 7,09-6,94 (2H, m); 6,45 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,39 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,41 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,962 minutos, 434 $(M+H)^+$

Ejemplo 71

6-oxo-7-fenil-3-(piridin-3-ilamino)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 5 y 3-aminopiridina por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo pálido. δH ($CDCl_3$) 8,56 (1H, br s); 8,35-8,32 (1H, m); 8,22-8,20 (1H, m); 7,45-7,37 (3H, m); 7,25-7,16 (3H, m); 7,11-7,06 (1H, m); 6,98 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,21 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,07 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,10 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) 392,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 72

3-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 5 y 3-amino-2-cloropiridina por el método del ejemplo 1. Sólido color hueso. δH ($CDCl_3$) 8,52 (1H, br s); 8,02 (1H, d, *J* 4,5 Hz); 7,57-7,48 (3H, m); 7,34 (2H, m); 7,25-7,08 (3H, m); 6,42

220

(1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,21 (2H, q, *J* 7,0 Hz); 1,23 (3H, t, *J* 7,0 Hz). LCMS (ES^+) 426,0 (^{35}Cl) $(M+H)^+$.

Ejemplo 74

3-[(6-metilpiridin-2-il)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se agregó tricloruro de fósforo (0,175 mL, 2,01 mmol) a una solución de producto intermedio 38 (500 mg, 1,34 mmol) en cloroformo (15 mL) y la mezcla se calentó a 90°C durante 4 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 10 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (75 mg). δH ($CDCl_3$) 7,65-7,40 (6H, m); 7,38-7,25 (2H, m); 6,75 (1H, d, *J* 7,4 Hz); 6,60-6,40 (2H, m); 2,38 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,15 minutos, 359 $(M+H)^+$.

Ejemplo 75

3-[(6-metilpiridin-2-il)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 74 por el método del ejemplo 22. δH ($CDCl_3$) 9,00 (1H, br s); 7,65-7,45 (4H, m); 7,42-7,25 (3H, m); 6,70 (1H, d, *J* 7,4 Hz); 6,54 (1H, d, *J* 8,1 Hz); 6,46 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,44 (2H, br s); 2,36 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 2,18 minutos, 377 $(M+H)^+$.

Ejemplo 76

3-[(6-cloropiridin-2-il)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se agregó hidruro de sodio (90 mg, 60 % en aceite mineral, 2,25 mmol) a una solución del producto intermedio 11 (500 mg, 1,87 mmol) en DMSO. Después de 10 min, se agregó 2,6-dicloropiridina (277 mg, 1,87 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante toda la noche. La mezcla se vertió en una

solución saturada de cloruro de sodio y esto después se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 10 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (440 mg, 62 %). δH ($CDCl_3$) 7,58-7,41 (5H, m); 7,28-7,24 (2H, m); 7,16 (1H, br s); 6,81 (1H, d, *J* 7,6 Hz); 6,57 (1H, d, *J* 8,1 Hz); 6,50 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,34 minutos, 379 $(M+H)^+$.

Ejemplo 77

3-[(6-cloropiridin-2-il)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 76 por el método del ejemplo 22. δH ($CDCl_3$) 9,55 (1H, br s); 7,79-7,66 (4H, m); 7,61-7,58 (3H, m); 7,48 (2H, br s); 6,95 (1H, d, *J* 7,5 Hz); 6,84 (1H, d, *J* 8,1 Hz); 6,54 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,91.

Ejemplo 78

3-[(2-cianofenil)amino]-7-[4-(metiltio)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 39 y 2-cianoanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,81 (1H, br s); 7,68 (1H, br d, *J* 7,8 Hz); 7,53-7,45 (3H, m); 7,36-7,32 (2H, m); 7,28-7,24 (1H, m); 7,18-7,11 (2H, m); 6,48 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,32 (2H, m); 2,58 (3H, s); 1,34 (3H, m). LCMS (ES^+) TR 3,96 minutos, 462 $(M+H)^+$.

Ejemplo 79

3-[(2-cianofenil)amino]-7-[4-(metilsulfinil)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del ejemplo 78 (1,0 g, 2,17 mmol) y ácido m-cloroperbenzoico (534 mg, 1 eq) en DCM (50 mL) se agitó a temperatura

ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ ac., se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 50 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (850 mg, 82 %). δH ($CDCl_3$) 8.80 (1H, s); 8,12-7,70 (2H, m); 7,65-7,53 (3H, m); 7,50 (1H, t, *J* 7,4 Hz); 7,27 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 7,17-7,09 (2H, m); 6,45 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,28 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,83 (3H, s); 1,30 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,16 minutos, 478 $(M+H)^+$.

Ejemplo 80

3-[(2-cianofenil)amino]-7-[4-(metilsulfinil)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 79 por el método del ejemplo 38. δH (DMSO-d6) 9,32 (1H, br s); 7,85-7,75 (2H, m); 7,62-7,57 (3H, m); 7,38-7,33 (3H, m); 7,19 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,91 (1H, t, *J* 7,5 Hz); 6,76 (1H, d, *J* 8,3 Hz); 6,30 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,70 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 2,57 minutos, 449 $(M+H)^+$.

Ejemplo 81

3-anilino-7-[4-(metiltio)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 39 y anilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,79 (1H, br s); 7,47-7,19 (10H, m); 6,36 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,28 (2H, q, *J* 7,1 HZ); 2,57 (3H, s); 1,32 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,268 minutos, 437 $(M+H)^+$.

Ejemplo 82

3-anilino-7-[4-(metilsulfinil)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 81 por el método del ejemplo 79. δH ($CDCl_3$) 8,70 (1H, s); 7,85 (1H, br s); 7,75 (1H, br s); 7,53 (2H, m);

7,31-7,27 (2H, m); 7,10-7,08 (4H, m); 6,27 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,20 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,76 (3H, s); 1,24 (3H, t, *J* 6,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,325 minutos, 452,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 83

3-[(3-metilfenil)amino]-7-[4-(metiltio)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 39 y m-toluidina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,65 (1H, br s); 7,36-7,25 (2H, m); 7,23-7,11 (4H, m); 6,92-6,87 (3H, m); 6,27 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,18 (2H, q, *J* 7,12 Hz); 2,48 (3H, s); 2,27 (3H, s); 1,22 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,613 minutos, 451 $(M+H)^+$.

Ejemplo 84

3-[(3-metilfenil)amino]-7-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del ejemplo 83 (100 mg, 0,22 mmol) y ácido m-cloroperbenzoico (54 mg, 2 eq) en DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ ac., se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 50 % EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (10 mg). δH ($CDCl_3$) 8,66 (1H, br s); 8,11 (2H, d, *J* 8,5 Hz); 7,59 (2H, d, *J* 8,5 Hz); 7,19-7,13 (2H, m); 6,94-6,89 (3H, m); 6,26 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,19 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 3,08 (3H, s); 2,28 (3H, s); 1,18 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,713 minutos, 483 $(M+H)^+$.

Ejemplo 85

3-[(3-metilfenil)amino]-7-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 84 por el método del ejemplo 38. δH ($CDCl_3$) 8,21 (2H, d, *J* 8,6 Hz); 7,70 (2H, d, *J* 8,6 Hz); 7,26-7,21 (3H,

m); 6,97-6,92 (3H, m); 6,40 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 3,17 (3H, s); 2,36 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 2,954 minutos, 454 $(M+H)^+$.

Ejemplo 86

3-anilino-6-oxo-7-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 41 y anilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,62 (1H, br s); 7,60-7,53 (4H, m); 7,37-7,25 (4H, m); 7,18-7,07 (4H, m); 6,26 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,19 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,63 (4H, m); 1,82 (4H, m); 1,22 (3H, t, *J* 7,09 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,479 minutos, 474 $(M+H)^+$.

Ejemplo 87

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-{4-[2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etoxi]fenil}-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de producto intermedio 45 (375 mg, 0,68 mmol), 2-metilimidazol (84 mg, 1,02 mmol) y carbonato de cesio (332 mg, 1,02 mmol) en DMF (5 mL) se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla se repartió entre DCM y agua y la fase acosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 20 mL) y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 5 % MeOH en DCM) dio el compuesto del título (165 mg). δH (DMSO-d6) 8,65 (1H, s); 7,43-7,30 (4H, m); 7,20-7,10 (4H, m); 6,77 (1H, d, *J* 1,2 Hz); 6,40 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,40-4,34 (4H, br m); 4,17 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,47 (3H, s); 1,19 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 1,929 minutos, 551 $(M+H)^+$.

Ejemplo 88

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-{4-[2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etoxi]fenil}-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 87 por el método del ejemplo 38. δH (d_3-MeOD) 7,32-7,25 (3H, m); 7,07-6,91 (5H, m); 6,86-6,74 (2H, m); 6,34 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,31-4,25 (4H, br m); 2,36 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 2,356 minutos, 522 $(M+H)^+$.

Ejemplo 89

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-7-(4-vinilfenil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 46 y 2,4-difluoroanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,5 (1H, br s); 7,6 (2H, d, *J* 2,3 Hz); 7,28 (2H, d, *J* 2,4 Hz); 7,23-6,68 (5H, m); 6,309 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 5,78 (1H, d, *J* 17 Hz); 5,32 (1H, d, *J* 11,8 Hz); 4,2 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,22 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,225 minutos, 453 $(M+H)^+$.

Ejemplo 90

3-anilino-6-oxo-7-(4-vinilfenil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 46 y anilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,72 (1H, br s); 7,53-7,50 (2H, m); 7,32-7,26 (4H, m); 7,13-7,05 (4H, m); 6,72 (1H, dd, *J* 17,5, 11,0 Hz); 6,27 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 5,78 (1H, d, *J* 17,5 Hz); 5,32 (1H, d, *J* 11,0 Hz); 4,18 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,22 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,324 minutos, 417 $(M+H)^+$.

Ejemplo 91

3-anilino-6-oxo-7-(4-vinilfenil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 90 por el método del ejemplo 38. δH ($CDCl_3$) 8,96 (1H, br s); 7,54 (2H, d, *J* 10,5 Hz); 7,29-7,03 (8H, m); 6,72 (1H, dd, *J* 17,6, 11,0 Hz); 6,31 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 5,78 (1H, dd, *J* 17,6,

0,4 Hz); 5,32 (1H, d, *J* 11,0 Hz); 5,23 (2H, s). LCMS (ES^+) TR 3,214 minutos, 388 $(M+H)^+$.

Ejemplo 92

3-anilino-7-[4-(1,2-dihidroxietil)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del ejemplo 91 (134 mg, 0,32 mmol), de 4-metilmorfolina-N-óxido (113 mg, 0,97 mmol) y tetróxido de osmio (98 mg de una solución 2,5 % en peso en 2-metil-2-propanol, 0,1 mmol) en acetona/agua (8:1)(10 mL) y EtOAc (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó solución de sulfito de sodio (sat. 10 mL) y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, EtOAc) dio el compuesto del título (104 mg, 72 %). δH (DMSO-d6) 8,70 (1H, s); 7,54-7,49 (2H, m); 7,37-7,35 (2H, m); 7,28-7,23 (2H, m); 7,15 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,07-7,00 (3H, m); 6,31 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,35 (1H, d, *J* 4,3 Hz); 4,75 (1H, t, *J* 5,7 Hz); 4,59-4,58 (1H, m); 4,08 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 4,03-4,00 (1H, m); 3,48-3,45 (1H, br m); 1,09 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,3 minutos, 451 $(M+H)^+$.

Ejemplo 93

3-anilino-7-[4-(1,2-dihidroxietil)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 91 por el método del ejemplo 92. δH ($CDCl_3$) 8,93 (1H, s); 7,56 (10H, m); 6,31 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,23 (2H, s); 4,85-4,82 (1H, m); 3,79-3,75 (1H, m); 3,66-3,59 (2H, m); 2,22 (1H, br s). LCMS (ES^+) TR 2,62 minutos, 422 $(M+H)^+$.

Ejemplo 94

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(4-{[(2R)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Una mezcla de producto intermedio 50 (49 mg, 0,1 mmol) y Dowex (50 X 4 200) (cant. cat.) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) se calentó a 50°C durante toda la noche. La mezcla se diluyó con EtOH (3 mL) y se filtró en caliente. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (33 mg). δH ($CDCl_3$) 7,30 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,25-7,23 (2H, m); 7,11-7,03 (3H, m); 6,92-6,82 (2H, m); 6,49 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,10 (1H, s); 4,12-4,05 (3H, m); 3,81 (1H, dd, *J* 11,3, 3,7 Hz); 3,71 (1H, dd, *J* 11,3, 5,0 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,864 minutos, 470 $(M+H)^+$.

Ejemplo 95

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(2-nitrofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de producto intermedio 51 (423 mg, 1,0 mmol), 2,4-difluoroanilina (0,122 mL, 1,2 mmol), carbonato de cesio (456 mg, 1,4 mmol), BINAP (62 mg, 10 moles %) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (46 mg, 5 moles %) en tolueno (10 mL) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con HCl ac. 1M y NaOH ac. al 10 %, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 0 % a 2% THF en DCM) dio el compuesto del título como una goma amarilla (411 mg, 87 %). δH (DMSO-d6) 8,78 (1H, s); 8,42 (1H, dd, *J* 1,3, 8,1 Hz); 8,14-8,10 (1H, m); 8,03-7,97 (2H, m); 7,50-7,38 (2H, m); 7,31 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 7,21-7,16 (1H, m); 6,47 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,22 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,22 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,916 minutos, 471,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 96

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(2-nitrofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Se agregó CDI (211 mg, 1,29 mmol) al producto intermedio 52 crudo (0,86 mmol) en DMF (10 mL). Después de 90 min, se agregó amoníaco conc. (5 mL) y la mezcla se agitó durante 4 h. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa DCM se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 20 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (218 mg, 57 %). δH (DMSO-d6) 9,21 (1H, s); 8,43-8,41 (1H, m); 8,15-8,11 (1H, m); 8,05-8,03 (1H, m); 8,00-7,96 (1H, m); 7,49-7,39 (3H, m); 7,36 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,14-7,08 (2H, m); 6,47 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,125 minutos, 442,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 97

3-anilino-4-metil-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de producto intermedio 57 (1,20 g, 3,06 mmol), anilina (0,334 mL, 3,67 mmol), carbonato de cesio (1,40 g, 4,28 mmol), BINAP (190 mg, 0,306 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (140 mg, 0,153 mmol) en tolueno (30 mL) se calentó a reflujo durante 3 días. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con HCl ac. 1 M, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 2 % THF en DCM) dio el compuesto del título como un polvo amarillo (1,15 g, 77 %). δH ($CDCl_3$) 8,01 (1H, s); 7,47-7,55 (3H, m); 7,33-7,37 (2H, m); 7,17-7,22 (2H, m); 6,93 (1H, t, *J* 7,4 Hz); 6,80 (2H, d, *J* 7,9 Hz); 6,25 (1H, s); 4,16 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,03 (3H, s); 1,19 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,04 minutos, 405 $(M+H)^+$

Ejemplo 98

3-anilino-4-metil-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Una mezcla del compuesto del ejemplo 97 (150 mg, 0,37 mmol), etoxietanol y amoníaco líquido se calentó en un recipiente hermético a 80°C a 400 psi durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el sólido se recristalizó de MeOH para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (92 mg, 66 %). δH (DMSO-d6) 8,05 (1H, s); 7,68-7,59 (3H, m); 7,53-7,51 (2H, m); 7,5 (1H, br); 7,24-7,20 (2H, m); 6,80 (1H, t, *J* 7,3 Hz); 6,64 (2H, d, *J* 7,7 Hz); 6,29 (1H, s); 2,22 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,074 minutos, 375,9 $(M+H)^+$

Ejemplo 99

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-sulfonamida

Una mezcla de producto intermedio 60 (50 mg), ácido trifluoroacético (2 mL) y DCM (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se volvió azeótropo con tolueno (x 3). El residuo se disolvió en DCM, se trató con trietilamina (3 mL) y la mezcla se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 5 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (25 mg, 63 %). δH ($CDCl_3$) 7,51-7,47 (3H, m); 7,33-7,29 (2H, m); 7,07-6,98 (3H, m); 6,93-6,78 (2H, m); 6,38 (1H, d, *J* 9,2 Hz); 4,87 (2H, br s). LCMS (ES^+) TR 3,17 minutos, 434 $(M+H)^+$.

Ejemplo 100

3-anilino-7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 61 y anilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,85 (1H, br s); 7,42-7,30 (2H, m); 7,24-7,19 (4H, m); 6,34 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,45 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 4,41-3,98 (2H, m); 3,79-3,75 (2H, m); 3,65-3,62 (2H, m); 3,60-3,55 (2H, m); 3,47 (3H, s); 1,49 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) 417,1 $(M+H)^+$.

230

Ejemplo 101

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-7-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 62 y 2,4-difluoroanilina por el método del ejemplo 1.

δH ($CDCl_3$) 8,45 (1H, br s); 7,05-6,99 (1H, m); 6,95 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,89-6,72 (2H, m); 6,21 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,33-4,23 (2H, m); 4,21-4,13 (1H, m); 3,89-3,74 (3H, m); 3,31-3,22 (1H, m); 1,97-1,78 (2H, m); 1,68-1,39 (4H, m); 1,32 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) 449,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 102

3-anilino-7-bencil-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 63 y anilina por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo pálido. δH ($CDCl_3$) 8,52 (1H, br s); 7,20-7,05 (7H, m); 6,98-6,88 (4H, m); 6,11 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,11 (2H, s); 4,10 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,15 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) 405 $(M+H)^+$.

Ejemplo 103

3-anilino-7-bencil-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 64 por el método del ejemplo 45. δH (DMSO-d6) 8,69 (1H, br s); 7,43 (2H, br s); 7,40-7,30 (6H, m); 7,25-7,20 (2H, m); 6,91-6,84 (3H, m); 6,45 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 5,32 (2H, s). LCMS (ES^+) 376 $(M+H)^+$.

Ejemplo 104

3-anilino-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbohidrazida

A una solución agitada del ejemplo 1 (200 mg, 0,5 mmol) en etoxietanol (5 mL) se le agregó hidrazina hidratada (1,5 mmol). La mezcla de reacción se

calentó a 120ºC durante 6 h. Una vez enfriada la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (x·2). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía instantánea en columna (sílice, 5 % EtOH en DCM) dio el compuesto del título (86 mg, 46 %). δH ($CDCl_3$) 8,76 (1H, br s); 8,60 (1H, br s); 7,55-7,7 (3H, m); 7,4-7,5 (2H, m); 7,25-7,35 (3H, m); 6,9-7,0 (2H, m); 6,35 (1H, d, *J* 10 Hz); 4,3 (2H, br s). LCMS (ES^+) TR 2,84 minutos, 377 $(M+H)^+$.

Ejemplo 105

3-anilino-7-[4-(dimetilamino)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 65 y anilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,69 (1H, br s); 7,26 (2H, t, *J* 8,0 Hz); 7,14 (2H, d, *J* 9,0 Hz); 7,10-7,05 (4H, m); 6,75 (2H, d, *J* 9,0 Hz); 6,26 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,17 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,96 (6H, s); 1,21 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,31 minutos, 434 $(M+H)^+$.

Ejemplo 106

3-anilino-7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-metoxi-N-metil-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 66 y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 9,92 (1H, br s); 7,26-7,13 (6H, m); 7,05-7,01 (2H, m); 6,75 (2H, d, *J* 8,8 Hz); 6,26 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,57 (3H, s); 3,19 (3H, s); 2,97 (6H, s). LCMS (ES^+) TR 3,77 minutos, 449 $(M+H)^+$.

Ejemplo 107

3-anilino-7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 66 y 1-(3-aminopropil)imidazol por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 8,52 (1H, br s); 7,35 (1H, s); 7,24 (1H, m); 7,21-7,12 (3H, m); 7,02-6,95 (4H, m); 6,81 (1H, s); 6,74 (2H, d, *J* 9,0 Hz); 6,31 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 5,89 (1H, br t, *J* 6,0 Hz); 3,86 (2H, t, *J* 6,4 Hz); 3,23 (2H, q, *J* 6,3 Hz); 2,96 (6H, s); 1,93-1,89 (2H, m). LCMS (ES^+) TR 2,39 minutos, 513 $(M+H)^+$.

Ejemplo 108

3-anilino-7-[4-(dimetilamino)fenil]-6-oxo-N-(2-piperidin-1-iletil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 66 y 1-(2-aminoetil)piperidina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 8,63 (1H, br s); 7,23-7,14 (5H, m); 6,97-6,94 (3H, m); 6,76-6,73 (2H, m); 6,43 (1H, br s); 6,31 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,33 (2H, q, *J* 5,7 Hz); 2,96 (6H, s); 2,39 (2H, t, *J* 4,9 Hz); 2,35-2,22 (4H, m); 1,53-1,43 (4H, m); 1,29-1,28 (2H, m). LCMS (ES^+) TR 2,44 minutos, 516 $(M+H)^+$.

Ejemplo 109

3-anilino-N,N-dimetil-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y clorhidrato de dimetilamina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 8,45 (1H, br); 7,55-7,46 (3H, m); 7,36-7,30 (3H, m); 7,23-7,18 (2H, m); 6,95-6,92 (3H, m); 6,36 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,98 (6H, s). LCMS (ES^+) TR 3,18 minutos, 390 $(M+H)^+$.

Ejemplo 110

3-anilino-N,N-dietil-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y dietilamina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 7,55-7,45 (3H, m); 7,37-7,30 (3H, m); 7,23-7,18

(2H, m); 6,94-6,91 (3H, m); 6,37 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,38 (4H, q, *J* 7,1 Hz); 1,05 (6H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,49 minutos, 418 $(M+H)^+$.

Ejemplo 111

3-anilino-N-metoxi-N-metil-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 9,93 (1H, br s); 7,54-7,44 (3H, m); 7,35-7,32 (2H, m); 7,27-7,23 (2H, m); 7,16 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,07-7,02 (3H, m); 6,27 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,54 (3H, s); 3,19 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,64 minutos, 376 $(M+H)^+$.

Ejemplo 112

3-anilino-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 9,21 (1H, br s); 7,55-7,45 (3H, m); 7,38-7,30 (2H, m); 7,27-7,17 (3H, m); 7,01-6,98 (3H, m); 6,33 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,39-3,35 (2H, m); 2,50-2,05 (10H, m); 2,07 (3H, s); 1,64-1,60 (2H, m). LCMS (ES^+) TR 2,26 minutos, 502 $(M+H)^+$.

Ejemplo 113

3-anilino-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y 1-(3-aminopropil)imidazol por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 8,51 (1H, br s); 7,56-7,39 (3H, m); 7,34-7,30 (3H, m); 7,26-7,18 (3H, m); 7,02-6,96 (3H, m); 6,92 (1H, s); 6,80 (1H, s); 6,31 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,14 (1H, m); 3,85 (2H, t, *J* 6,8 Hz); 3,22 (2H, q, *J* 6,3 Hz); 1,90 (2H, m). LCMS (ES^+) TR 2,36 minutos, 470 $(M+H)^+$.

Ejemplo 114

3-anilino-N-[2-(dietilamino)etil]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y N,N-dietiletilendiamina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 8,72 (1H, br s); 7,56-7,47 (3H, m); 7,36-7,33 (2H, m); 7,25-7,19 (3H, m); 7,01-6,94 (3H, m); 6,33 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,42-6,28 (1H, br s); 3,31-3,27 (2H, m); 2,50-2,40 (6H, m); 0,88 (6H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,40 minutos, 461 $(M+H)^+$.

Ejemplo 115

3-anilino-N-[2-(dietilamino)etil]-N-metil-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y N,N-dietil-N'-metiletilendiamina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 8,35 (1H, br s); 7,47-7,38 (3H, m); 7,29-7,25 (2H, m); 7,20 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,15-7,12 (2H, m); 6,88-6,85 (3H, m); 6,28 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,38 (2H, t, *J* 7,0 Hz); 2,92 (3H, s); 2,44 (2H, t, *J* 7,0 Hz); 2,39-2,33 (4H, m); 0,81 (6H, m). LCMS (ES^+) TR 2,35 minutos, 475 $(M+H)^+$.

Ejemplo 116

3-anilino-N-metil-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y metilamina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 8,73 (1H, br s); 7,54-7,45 (3H, m); 7,35-7,31 (2H, m); 7,26-7,18 (3H, m); 7,03-6,97 (3H, m); 6,31 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,57-5,54 (1H, br m); 2,78 (3H, d, *J* 4,8 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,22 minutos, 376 $(M+H)^+$.

Ejemplo 117

3-anilino-N-etil-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y etilamina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 8,84 (1H, br s); 7,56-7,47 (3H, m); 7,36-7,33 (2H,

m); 7,26-7,19 (3H, m); 7,02-6,99 (3H, m); 6,33 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,40 (1H, m); 3,28 (2H, m); 1,07 (3H, t, *J* 7,3 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,39 minutos, 390 $(M+H)^+$.

Ejemplo 118

3-anilino-N-(2-morfolin-4-iletil)-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y 4-(2-aminoetil)morfolina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 8,47 (1H, br s); 7,58-7,49 (3H, m); 7,37-7,35 (2H, m); 7,25-7,17 (3H, m); 7,01-6,91 (3H, m); 6,35 (1H; d; *J* 9,7 Hz); 6,37-6,33 (1H; br m); 3,55-3,53 (4H, m); 3,37-3,34 (2H, m); 2,43-2,41 (2H, m); 2,35-2,33 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 2.34 minutos, 475 $(M+H)^+$.

Ejemplo 119

3-anilino-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y N,N-dimetil-N'-metiletilendiamina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 8,32 (1H, br s); 7,55-7,48 (3H, m); 7,37-7,34 (2H, m); 7,26 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,25-7,18 (2H, m); 6,96-6,92 (3H, m); 6,36 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,52 (2H, t; *J* 6,7 Hz); 2,97 (3H, s); 2,41 (2H, t, *J* 6,7 Hz); 2,19 (6H, s). LCMS (ES^+) TR 2,27 minutos, 447 $(M+H)^+$.

Ejemplo 120

3-anilino-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y 4-(3-aminopropil)morfolina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 9,30 (1H, br s); 7,72 (1H, br s); 7,65-7,56 (3H, m); 7,46-7,43 (2H, m); 7,35-7,28 (3H, m); 7,11-7,08 (3H, m); 6,42 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,51-3,44 (6H, m); 2,52-2,44 (6H, m); 1,74-1,68 (2H, m). LCMS (ES^+) TR 2,33 minutos, 489 $(M+H)^+$.

Ejemplo 121

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-N-metoxi-N-metil-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 67 y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 9,90 (1H, br s); 7,73-7,63 (3H, m); 7,51-7,47 (2H, m); 7,25-7,19 (2H, m); 7,06-6,90 (2H, m); 6,46 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,70 (3H, s); 3,36 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,67 minutos, 442 $(M+H)^+$.

Ejemplo 122

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-*N*-(2-piperidin-1-iletil)-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 67 y 1-(2-aminoetil)piperidina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 8,40 (1H, s); 7,43-7,58 (3H, m); 7,32-7,37 (2H, m); 7,13 (1H, d, *J* 9,7Hz); 6,82-6,98 (2H, m); 6,74 (1H, tq, *J* 1,5, 7,9 Hz); 6,55 (1H, s); 6,37 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,34 (2H, q, *J* 5,8 Hz); 2,22-2,44 (6H, m); 1,32-1,48 (6H, m). LCMS (ES^+) TR 2,42 minutos, 509 $(M+H)^+$.

Ejemplo 123

3-anilino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Una mezcla del compuesto del ejemplo 1 y 2-amino-2-metil-1-propanol (1,22 mL, 13 mmol) se calentó a 150°C durante 16 h. La mezcla se repartió entre DCM (60 mL) y ácido cítrico al 10 % (75 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 40 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un sólido marrón pálido (45 mg, 16 %). δH ($CDCl_3$) 8,44 (1H, br s); 7,56-7,46 (3H, m); 7,34-7,31 (2H, m); 7,26-7,20 (3H, m); 7,03-6,96 (3H, m); 6,33 (1H, d, *J* 9,7

Hz); 5,65 (1H, br s); 4,21-4,18 (1H, br m); 3,49 (2H, d, *J* 5,5 Hz); 1,18 (6H, s). LCMS (ES^+) 434 $(M+H)^+$.

Ejemplo 124

3-[(3-cloro-2-cianofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 5 y 2-amino-6-clorobenzonitrilo por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 8,96 (1H, br s); 7,63-7,53 (4H, m); 7,45-7,29 (3H, m); 7,15 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 6,90 (1H, d, *J* 8,3 Hz); 6,44 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 4,01 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,0 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,916 minutos, 450,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 125

3-[(2-ciano-3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 5 y 2-amino-6-metilbenzonitrilo por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 8,91 (1H, s); 7,74-7,48 (7H, m); 7,16 (1H, d, *J* 7,6 Hz); 7,03 (1H, d, *J* 8,2 Hz); 6,53 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,20 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,57 (3H, s); 1,20 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,888 minutos, 430,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126

3-[(2-ciano-5-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 5 y 2-amino-4-metilbenzonitrilo por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 9,06 (1H, s); 7,86-7,78 (4H, m); 7,72-7,69 (2H, m); 7,63 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,20-7,17 (2H, m); 6,66 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,32 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,47 (3H, s); 1,31 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,914 minutos, 430,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 127

3-[(4-fluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 5 y 4-fluoroanilina por el método del ejemplo 1. Sólido color hueso. δH (DMSO-d6) 8,68 (1H, s); 7,46-7,58 (3H, m); 7,37-7,43 (2H, m); 7,05-7,12 (5H, m); 6,30 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,05 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,06 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,98 minutos, 409 $(M+H)^+$.

Ejemplo 128

3-[(4-fluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 5 y 4-amino-2-clorobenzonitrilo por el método del ejemplo 1. Sólido anaranjado pálido. δH ($CDCl_3$) 8,53 (1H, br s); 7,58-7,49 (4H, m); 7,37-7,34 (2H, m); 7,30 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,04 (1H, d, *J* 2,3 Hz); 6,89 (1H, dd, *J* 8,6, 2,3 Hz); 6,48 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,20 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,22 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,77 minutos, 450 $(M+H)^+$.

Ejemplo 129

3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 5 y 3-cloro-4-fluoroanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,70 (1H, s); 7,67-7,59 (3H, m); 7,44-7,41 (2H, m); 7,24-7,02 (4H, m); 6,43 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,28 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,31 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,245 minutos, 443 $(M+H)^+$.

Ejemplo 130

3-[(2-cianofenil)amino]-7-(4-fluorofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 68 y antranilonitrilo por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,77 (1H, br s); 7,62 (1H, d, *J* 7,6Hz); 7,47 (1H, t, *J*

6,6 Hz); 7,40-7,37 (2H, m); 7,28-7,21 (3H, m); 7,13-7,07 (2H, m); 6,42 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,29 (2H, q, *J* 7,0 Hz); 1,28 (3H, t, *J* 7,0 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,770 minutos, 433,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 131

3-[(2-ciano-3-metilfenil)amino]-7-(4-fluorofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 68 y 2-amino-6-metilbenzonitrilo por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo claro. δH ($CDCl_3$) 8,76 (1H, br s); 7,40-7,19 (6H, m); 6,97 (1H, d, *J* 7,6 Hz); 6,89 (1H, d, *J* 8,2 Hz); 6,4 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,26 (2H, q, *J* 7,0 Hz); 2,54 (3H, s); 1,28 (3H, t, *J* 7,0 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,937 minutos, 448,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 132

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-7-(4-fluorofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 68 y 4-fluoro-3-metilanilina por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo claro. δH ($CDCl_3$) 8,78 (1H, br s); 7,38-7,35 (2H, m); 7,28-7,24 (2H, m); 7,04-6,96 (4H, m); 6,3 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,24 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,25 (3H, s); 1,28 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,298 minutos, 441,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 133

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-7-(4-clorofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 69 y 4-fluoro-3-metilanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,72 (1H, br s); 7,58-7,38 (2H, m); 7,35-7,28 (2H, m); 6,99-6,98 (4H, m); 6,34 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,28 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,29 (3H, s); 1,32 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,57 minutos, 457 $(M+H)^+$.

Ejemplo 134

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-7-(3-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 70 y 4-fluoro-3-metilanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,63 (1H, br s); 7,4-7,15 (1H, m); 7,30-7,27 (1H, m); 7,18-7,10 (2H,m); 7,04-6,90 (4H, m); 6,27 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,18 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,21 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,21 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,469 minutos, 437 $(M+H)^+$.

Ejemplo 135

3-[(3-metilfenil)amino]-7-(3-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 70 y 3-metilanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,55 (1H, br s); 7,32-7,28 (1H, m); 7,27-7,17 (1H, m); 7,08-7,00 (4H, m); 7,88-7,75 (3H, m); 6,15 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,08 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 2,27 (3H, s); 2,17 (3H, s); 1,12 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 4,543 minutos, 419 $(M+H)^+$.

Ejemplo 136

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 2,4-difluoroanilina por el método del ejemplo 1. Sólido color hueso. δH (DMSO-d6) 9,34 (1H, s); 8,20 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,42-7,72 (7H, m); 7,19 (1H, dq, *J* 1,1, 9,6 Hz); 6,70 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,43 minutos, 380 $(M+H)^+$.

Ejemplo 137

3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 3-cloro-4-fluoroanilina por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 9,30 (1H, br s); 7,87 (1H, d, *J* 9,7Hz);

7,55-7,48 (3H, m); 7,42-7,38 (2H, m); 7,31-7,23 (2H, m); 7,09-7,00 (1H, m); 6,51 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,578 minutos, 396 $(M+H)^+$.

Ejemplo 138

3-[(2-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 2-metilanilina por el método del ejemplo 1. Sólido anaranjado. δH (DMSO-d6) 8,9 (1H, s); 8,08 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,6-7,4 (5H, m); 7,26 (1H, s); 7,25-7,15 (3H, m); 6,6 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 2,2 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,46 minutos, 358 $(M+H)^+$.

Ejemplo 139

3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 3-metilanilina por el método del ejemplo 1. Sólido anaranjado. δH (DMSO-d6) 9,2 (1H, s); 8,0 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,6-7,5 (5H, m); 7,2 (3H, m); 6,9 (1H, m); 6,6 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 2,2 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,54 minutos, 358 $(M+H)^+$.

Ejemplo 140

3-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 3,5-dicloroanilina por el método del ejemplo 1. Sólido color hueso. δH (DMSO-d6) 9,3 (1H, s); 7,65 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,4-7,3 (5H, m); 6,9 (1H, s); 6,8 (2H, s); 6,4 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,63 minutos, 412 $(M+H)^+$.

Ejemplo 141

3-[(3-nitrofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

242

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 3-nitroanilina por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo. δH (DMSO-d6) 9,8 (1H, s); 8,0 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,9-7,5 (9H, m); 6,6 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,42 minutos, 389 $(M+H)^+$.

Ejemplo 142

6-oxo-7-fenil-3-{[2-(trifluorometoxi)fenil]amino}-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 2-(trifluorometoxi)anilina por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 9,31 (1H, s); 8,10 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,7-7,3 (9H, m); 6,69 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,676 minutos, 427,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 143

3-[(2,6-diclorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 2,6-dicloroanilina por el método del ejemplo 1.

δH (DMSO-d6) 9,60 (1H, s); 8,32 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,71-7,46 (8H, m); 6,73 (1H, d, *J* 9,7 Hz).

LCMS (ES^+) TR 3,454 minutos, 411,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 144

3-{[2-(difluorometoxi)fenil]amino}-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 2-(difluorometoxi)anilina por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 9,15 (1H, s); 8,13 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,70-7,04 (10H, m); 6,66 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,425 minutos, 409,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 145

3-[(2,6-difluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 2,6-difluoroanilina por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 8,43 (1H, s); 8,10 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,54-7,42 (5H, m); 7,31 (1H, m); 7,12 (2H, t, *J* 8,0 Hz); 6,55 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,300 minutos, 380,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 146

3-[(4-fluoro-2-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 2-metil-4-fluoroanilina por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 8,99 (1H, s); 8,08 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,58-7,43 (5H, m); 7,23 (1H, dd, *J* 5,5, 8,7 Hz); 7,11 (1H, dd, *J* 2,9, 9,7 Hz); 7,00 (1H, dt, *J* 2,9, 8,6 Hz); 6,56 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,18 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,422 minutos, 376,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 147

6-oxo-7-fenil-3-({3-[(trifluorometil)tio]fenil}amino)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 3-trifluorometiltioanilina por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 9,62 (1H, s); 8,00 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,74-7,65 (3H, m); 7,60 (2H, dt, *J* 1,7, 6,5 Hz); 7,55 (1H, t, *J* 7,9 Hz); 7,48 (1H, t, *J* 1,7 Hz); 7,40 (2H, dt, *J* 2,4, 7,9 Hz); 6,68 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,786 minutos, 444,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 148

3-[(3-bromo-4-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 3-bromo-4-metilanilina por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 9,31 (1H, s); 7,91 (1H, dd, *J* 2,1, 9,7

Hz); 7,61-7,52 (3H, m); 7,46 (2H, m); 7,29 (1H, d, *J* 2,1 Hz); 7,24 (1H, d, *J* 8,3 Hz); 7,03 (1H, dd, *J* 2,1, 8,2 Hz); 6,56 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,25 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,722 minutos, 438,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 149

3-[(3-bromo-2-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 3-bromo-2-metilanilina por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 9,15 (1H, s); 8,04 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,68-7,50 (3H, m); 7,47-7,44 (3H, m); 7,20 (1H, dd, *J* 0,9, 7,9 Hz); 7,11 (1H, t, *J* 7,9 Hz); 6,56 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,26 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,63 minutos, 437,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 150

6-oxo-7-fenil-3-{[3-(trifluorometoxi)fenil]amino}-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 3-trifluorometoxianilina por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 9,60 (1H, s); 8,00 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,81-8,65 (3H, m); 7,61-7,59 (2H, m); 7,50 (1H, t, *J* 8,2 Hz); 7,20 (1H, dd, *J* 1,5, 8,2 Hz); 7,12 (1H, s); 7,04 (1H, d, *J* 8,2 Hz); 6,68 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,654 minutos, 428,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 151

3-{[3-(metiltio)fenil]amino}-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 3-(metiltio)anilina por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 9,24 (1H, s); 7,87 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,62-7,46 (3H, m); 7,42-7,39 (2H, m); 7,14 (1H, t, *J* 7,9 Hz); 6,90 (1H, t, *J* 1,9 Hz); 6,82-6,79 (2H, m); 6,49 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,37 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,504 minutos, 389,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 152

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 4-fluoro-3-metilanilina por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 9,33 (1H, s); 8,10 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,77-7,64 (3H, m); 7,59-7,56 (2H, m); 7,20-7,09 (3H, m); 6,68 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,28 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,509 minutos, 376,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 153

3-[(3-etilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 9 y 3-etilanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 7,48-7,57 (3H, m); 7,30-7,37 (2H, m); 7,25 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,18 (1H, t, *J* 6,6 Hz); 6,93 (1H, d, *J* 7,7 Hz); 6,80-6,88 (2H, m); 6,42 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,38 (1H, s); 2,56 (2H, q, *J* 7,6 Hz); 1,16 (3H, t, *J* 7,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,69 minutos, 372 $(M+H)^+$.

Ejemplo 154

7-(4-fluorofenil)-3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 72 y m-toluidina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 7,42-7,18 (6H, m); 6,94 (1H, d, *J* 7,53 Hz); 6,86-6,83 (2H, m); 6,76 (1H, s); 6,46 (1H, d, *J* 9,2 Hz); 2,32 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,547 minutos, 375,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 155

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(4-metoxifenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 73 y 2,4-difluoroanilina por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 9,46 (1H, br s); 8,28 (1H, d, *J* 7,7 Hz);

7,60-7,51 (4H, m); 7,33-7,25 (3H, m); 6,77 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,00 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,430 minutos, 410 $(M+H)^+$.

Ejemplo 156

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(4-{[(2S)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó por la misma ruta que el compuesto del ejemplo 94 con (S) 4-metilbencensulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo en vez del enantiómero (R). δH ($CDCl_3$) 7,30 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,25-7,23 (2H, m); 7,11-7,03 (3H, m); 6,92-6,82 (2H, m); 6,49 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,10 (1H, s); 4,12-4,05 (3H, m); 3,81 (1H, dd, *J* 11,3, 3,7 Hz); 3,71 (1H, dd, *J* 11,3, 5,0 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,864 minutos, 470 $(M+H)^+$.

Ejemplo 157

7-(4-acetilfenil)-3-[(3-clorofenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 74 y 3-cloroanilina por el método del ejemplo 1. δH ($CDCl_3$) 8,22 (2H, d, *J* 8,7 Hz); 7,57 (2H, d, *J* 8,7 Hz); 7,39 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,31 (1H, t, *J* 8,0 Hz); 7,13 (1H, ddd, *J* 8,0, 1,9, 0,8 Hz); 7,05 (1H, t, *J* 2,1 Hz); 6,95 (1H, dd, *J* 7,9, 1,8 Hz); 6,57 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,49 (1H, s); 2,71 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,51 minutos, 442 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 158

7-(2-clorofenil)-3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 14 y 4-fluoro-3-metilanilina por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo claro. δH ($CDCl_3$) 7,73-7,64 (1H, m); 7,60-7,38 (3H, m); 7,32-7,26 (1H, m); 7,07-6,88 (3H, m); 6,5 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,30 (1H, s); 2,29 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,619 minutos, 409,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 159

7-(2-clorofenil)-3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 14 y 3-metilanilina por el método del ejemplo 1. Sólido color hueso. δH ($CDCl_3$) 7,73-7,64 (1H, m); 7,60-7,40 (3H, m); 7,32 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 7,29-7,20 (1H, m); 7,05-6,85 (3H, m); 6,49 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,40 (1H, s); 2,36 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,565 minutos, 391,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 160

3-[(2-hidroxifenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 5 y 2-aminofenol por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 10,02 (1H, s); 8,65 (1H, s); 7,80-7,69 (3H, m); 7,15 (1H, dd, *J* 8,1, 2,0 Hz); 7,29-7,07 (4H, m); 6,93 (1H, t, *J* 7,3 Hz); 6,47 (1H, dd, *J* 9,8, 1,5 Hz); 4,30 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,32 (3H, t, *J* 7,1 Hz).

Ejemplo 161

3-[(3-hidroxifenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 5 y 3-aminofenol por el método del ejemplo 1. δH (DMSO-d6) 9,62 (1H, s); 8,81 (1H, s); 7,82-7,69 (3H, m); 7,68-7,63 (2H, m); 7,45 (1H, dd, *J* 2,2, 9,8 Hz); 7,27 (1H, t, *J* 8,0 Hz); 6,73-6,65 (3H, m); 6,59 (1H, dd, *J* 1,0, 9,7 Hz); 4,32 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,33 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,69 minutos, 377 $(M+H)^+$.

Ejemplo 162

7-(4-fluorofenil)-3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 154 por el método del ejemplo 22. Sólido amarillo. δH ($CDCl_3$) 8,7 (1H, br s); 7,32-7,29 (2H, m); 7,19-7,08

(4H, m); 6,84 (1H, d, *J* 7,5 Hz); 6,8-6,76 (2H, m); 6,26 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,64 (2H, br s); 2,24 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,163 minutos, 394 $(M+H)^+$.

Ejemplo 163

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 136 por el método del ejemplo 22. Sólido blanco. δH (DMSO-d6) 9,1 (1H, s); 7,6-7,26 (8H, m); 7,24 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,18-7,0 (2H, m); 6,4 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,091 minutos, 397 $(M+H)^+$.

Ejemplo 164

6-oxo-7-fenil-3-{[3-(trifluorometil)fenil]amino}-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 71 por el método del ejemplo 22. δH (DMSO-d6) 9,05 (1H, s); 7,59-7,75 (5H, m); 7,40-7,53 (4H, m); 7,23-7,31 (2H, m); 7,13 (1H, dd, *J* 1,8, 8,0 Hz); 6,54 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,30 minutos, 430 $(M+H)^+$.

Ejemplo 165

3-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 140 por el método del ejemplo 22. δH (DMSO-d6) 7,73-7,40 (8H, m); 7,05 (1H, t, *J* 1,8 Hz); 6,87 (2H, d, *J* 1,8 Hz); 6,57 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,35 minutos, 430 $(M+H)^+$.

Ejemplo 166

3-[(3-bromofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 19 por el método del ejemplo 22. δH (DMSO-d6) 8,88 (1H, s); 7,72-7,35 (8H, m); 7,21 (1H, d, *J* 8,0 Hz);

7,12-7,05 (2H, m); 6,87 (1H, dd, *J* 1,5, 7,9 Hz); 6,51 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,20 minutos, 440 $(M+H)^+$.

Ejemplo 167

6-oxo-7-fenil-3-{[2-(trifluorometoxi)fenil]amino}-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 142 por el método del ejemplo 22. δH (DMSO-d6) 8,99 (1H, s); 7,5-6,7 (12H, m); 6,26 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,370 minutos, 445,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 168

3-{[2-(difluorometoxi)fenil]amino}-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 144 por el método del ejemplo 22. δH (DMSO-d6) 9,10 (1H, s); 8,06-7,31 (10H, m); 7,20 (1H, d, *J* 1,3, 7,7 Hz); 7,08 (1H, dt, *J* 1,5, 7,7 Hz); 6,96 (1H, dd, *J* 1,3, 8,0 Hz); 6,50 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,151 minutos, 427,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 169

3-[(2,6-diclorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 143 por el método del ejemplo 22. δH (DMSO-d6) 10,02 (1H, s); 7,71-7,43 (8H, m); 7,30 (2H, br s); 6,67 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,36 (1H, d, *J* 9,8 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,23 minutos, 428,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 170

3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 139 por el método del ejemplo 22. δH (DMSO-d6) 8,92 (1H, s); 7,67-7,60 (3H, m); 7,55-7,50 (2H, m); 7,35-

7,32 (3H, m); 7,15 (1H, t, *J* 7,7 Hz); 6,79-6,77 (2H, m); 6,73-6,71 (1H, m); 6,42 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,26 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,191 minutos, 375,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 171

3-[(3-bromo-4-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 148 por el método del ejemplo 22. δH (DMSO-d6) 8,93 (1H, s); 7,72-7,54 (6H, m); 7,47-7,42 (2H, m); 7,35-7,08 (1H; m); 7,26-7,21 (1H, m); 6,89-6,86 (1H, m); 6,51 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 2,55 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,314 minutos, 456 $(M+H)^+$.

Ejemplo 172

3-{[3-(metiltio)fenil]amino}-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 151 por el método del ejemplo 22. δH (DMSO-d6) 8,95 (1H, s); 7,76-7,59 (5H, m); 7,47-7,36 (3H, m); 7,24 (1H, t, *J* 7,9 Hz); 6,86 (2H, m); 6,70 (1H, dd, *J* 1,6, 7,8 Hz); 6,51 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 2,55 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,140 minutos, 408,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 173

6-oxo-7-fenil-3-{[3-(trifluorometoxi)fenil]amino}-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 150 por el método del ejemplo 22. δH (DMSO-d6) 8,88 (1H, s); 7,61-7,47 (5H, m); 7,38-7,25 (4H, m); 6,80-6,76 (3H, m); 6,40 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,251 minutos, 445,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 174

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 152 por el método del ejemplo 22. δH (DMSO-d6) 9,05 (1H, s); 7,72-7,57 (5H, m); 7,38-7,31 (3H, m); 7,13-7,08 (1H, m); 6,99-6,96 (1H, m); 6,86-6,82 (1H, m); 6,46 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 2,92 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,317 minutos, 394,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 175

6-oxo-7-fenil-3-({3-[(trifluorometil)tio]fenil}amino)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 147 por el método del ejemplo 22. δH (DMSO-d6) 8,94 (1H, s); 7,61-7,53 (3H, m); 7,49-7,47 (2H, m); 7,35-7,25 (4H, m); 7,14-7,12 (2H, m); 7,01-6,99 (1H, m); 6,38 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,368 minutos, 461,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 176

3-[(3-etilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 153 por el método del ejemplo 22. δH (DMSO-d6) 9,07 (1H, s); 7,56-7,76 (5H, m); 7,36-7,43 (3H, m); 7,23 (1H, t, *J* 7,7 Hz); 6,85-6,92 (2H, m); 6,80 (1H, d, *J* 1,7 Hz); 6,48 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,61 (2H, q, *J* 7,6 Hz); 1,21 (3H, t, *J* 7,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,27 minutos, 390 $(M+H)^+$.

Ejemplo 177

7-(2-clorofenil)-3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 159 por el método del ejemplo 22. Sólido amarillo. δH (DMSO-d6) δH ($CDCl_3$) 8,95 (1H, s); 7,67-7,65 (1H, m); 7,56-7,50 (2H, m); 7,48-7,44 (1H, m); 7,24-7,20 (2H, m); 7,0-6,91 (3H, m); 6,38 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 5,27 (2H, s); 2,34 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,196 minutos, 410 $(M+H)^+$.

Ejemplo 178

3-[(2-ciano-3-metilfenil)amino]-7-(4-fluorofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 131 por el método del ejemplo 38. Sólido blanco. δH ($CDCl_3$) 8,65 (1H, br s); 7,43-7,40 (2H, m); 7,39-7,25 (4H, m); 6,97 (1H, d, *J* 7,6 Hz); 6,70 (1H, d, *J* 8,2 Hz); 6,48 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,55 (1H, br s); 2,57 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,079 minutos, 418,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 179

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-7-(4-fluorofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 132 por el método del ejemplo 38. Sólido blanco. δH ($CDCl_3$) 9,1 (1H, br s); 7,4-7,34 (2H, m); 7,31-7,23 (2H, m); 7,09 (1H, d, *J* 8,6 Hz); 6,98-6,88 (3H, m); 6,33 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 5,34 (2H, br s); 2,25 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,208 minutos, 411,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 180

3-[(2-clanofenil)amino]-7-(4-fluorofenil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 130 por el método del ejemplo 38. Sólido amarillo pálido. δH ($CDCl_3$) 8,8 (1H, s); 7,66 (1H, d, *J* 7,8 Hz); 7,52-7,41 (3H, m); 7,33-7,24 (3H, m); 7,12 (1H, t, *J* 7,6 Hz); 7,01 (1H, d, *J* 8,3 Hz); 6,49 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,51 (2H, br s). LCMS (ES^+) TR 2,955 minutos, 405,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 181

3-[(2-hidroxifenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 160 por el método del ejemplo 38. Sólido blanco. δH (DMSO-d6) 9,67 (1H, br s); 8,95 (1H, br s); 7,60-7,40

(5H, m); 7,18-7,14 (2H, m); 6,83-6,74 (3H, m); 6,57-6,50 (1H, m); 6,29 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,787 minutos, 377 $(M+H)^+$.

Ejemplo 182

3-[(3-hidroxifenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 161 por el método del ejemplo 38. Sólido blanco. δH (DMSO-d6) 9,31 (1H, d); 8,76 (1H, s); 7,67-7,53 (3H, m); 7,50-7,47 (2H, m); 7,37-7,33 (2H, m); 6,70 (1H, t, *J* 7,9 Hz); 6,40 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 6,34-6,28 (3H, m). LCMS (ES^+) TR 2,634 minutos, 377 $(M+H)^+$.

Ejemplo 183

3-[(2-clanofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 10 por el método del ejemplo 38. Sólido blanco. δH (DMSO-d6) 9,49 (1H, s); 7,73 (1H, dd, *J* 1,2, 7,7 Hz); 7,45-7,68 (8H, m); 7,34 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,08 (1H, t, *J* 6,5 Hz); 6,95 (1H, d, *J* 8,3 Hz); 6,44 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,93 minutos, 387 $(M+H)^+$.

Ejemplo 184

3-[(2-clorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 2 por el método del ejemplo 38. δH ($CDCl_3$) 7,62-7,49 (2H, m); 7,36-7,32 (3H, m); 7,19 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,14-7,11 (1H, m); 6,98-6,88 (2H, m); 6,41 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 5,55 (2H, br s). LCMS (ES^+) TR 3,164 minutos, 397,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 185

3-[(3-clanofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 9 por el método del ejemplo 38. Sólido color hueso. δH (DMSO-d6) 8,89 (1H, s); 7,20-7,74 (12H, m); 6,53 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,92 minutos, 387 $(M+H)^+$.

Ejemplo 186

3-[(2-ciano-3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 125 por el método del ejemplo 38. δH (DMSO-d6) 9,57 (1H, s); 7,73-7,38 (9H, m); 7,06 (1H, d, *J* 7,5 Hz); 6,82 (1H, d, *J* 8,8 Hz); 6,50 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 3,34 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,052 minutos, 401 $(M+H)^+$.

Ejemplo 187

3-[(2-ciano-5-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 126 por el método del ejemplo 38. δH (DMSO-d6) 9,56 (1H, s); 7,74-7,54 (8H, m); 7,39 (1H, dd, *J* 2,0, 9,6 Hz); 6,98 (1H, d, *J* 7,9 Hz); 6,86 (1H, s); 6,51 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,33 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 2,994 minutos, 400,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 188

3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 75 por el método del ejemplo 45. δH ($CDCl_3$) 9,60 (1H, br s); 7,57-7,50 (3H, m); 7,36-7,34 (2H, m); 7,13-7,02 (3H, m); 6,94-6,90 (1H, m); 6,37 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 5,17 (2H, br s). LCMS (ES^+) TR 3,158 minutos, 414 $(M+H)^+$.

Ejemplo 189

3-[(4-fluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 76 por el método del ejemplo 45. δH (DMSO-d6) 9,00 (1H, s); 7,70-7,49 (5H, m); 7,37 (2H, s); 7,29 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,18-7,10 (2H, m); 6,95-7,03 (2H, m); 6,42 (1H, d, *J* 9,6 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,05 minutos, 380 $(M+H)^+$.

Ejemplo 190

3-[(3-clorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 77 por el método del ejemplo 45. δH (DMSO-d6) 8,98 (1H, s); 7,80-7,70 (3H, m); 7,68-7,66 (1H, m); 7,55 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 7,39-7,35 (1H, m); 7,05-7,03 (2H, m); 6,95-6,92 (1H, m); 6,60 (1H, d, *J* 9,2 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,174 minutos, 395,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 191

3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carbotioamida

Se hizo burbujear gas de ácido sulfhídrico a través de una solución del compuesto del ejemplo 139 (680 mg) en piridina (10 mL) y trietilamina (0,27 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y la purificación por cromatografía en columna (sílice, 50 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (750 mg, 100 %). δH (DMSO-d6) 9,40 (1H, br s); 7,85-7,70 (5H, m); 7,60 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,32 (1H, t, *J* 7,4 Hz); 6,94-6,91 (2H, m); 6,83 (1H, d, *J* 8,1 Hz); 6,61 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 2,42 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,445 minutos, 391 $(M+H)^+$.

Ejemplo 192

N,N-dietil-3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboximidamida

Se agregó una solución de bromuro de etil magnesio (1 M, 4,6 mL, 4,6 mmol) a dietilamina (0,43 mL, 4,62 mmol) en éter (25 mL) a 0°C. La mezcla se calentó durante 5 min, a continuación se agregó el compuesto del ejemplo 139 (300 mg, 0,84 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (en fase reversa sobre sílice, 60 % EtOH en agua) dio el compuesto del título. δH (DMSO-d6) 8,18 (1H, br s); 7,75-7,57 (6H, m); 7,08 (1H, t, *J* 7,8 Hz); 6,87 (1H, br s); 6,71 (1H, s); 6,65 (2H, t, *J* 7,0 Hz); 6,56 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 3,17 (4H, br m); 2,25 (3H, s); 0,87 (6H, br t, *J* 6,9 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,338 minutos, 430 $(M+H)^+$.

Ejemplo 193

3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboximidamida

Se agregó ácido trifluoroacético (3 mL) a una solución de producto intermedio 78 (140 mg) en DCM (10 mL). Después de 2 h a temperatura ambiente los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se volvió azeótropo con hexano. El residuo se disolvió en DCM y la solución se lavó con $NaHCO_3$ ac., se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por HPLC prep. dio el compuesto del título (25 mg). δH (DMSO-d6) 8,11 (1H, s); 7,48-7,33 (6H, m); 6,93 (1H, t, *J* 10,1 Hz); 6,84-6,47 (3H, m); 6,27 (1H, d, *J* 12,8 Hz); 3,75-3,72 (3H, v br); 2,04 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 2,244 minutos, 374 $(M+H)^+$.

Ejemplo 194

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se agregó 2-hidroxi-2-metilpropilamina (0,14 g, 1,06 mmol) a una solución de producto intermedio 79 (0,200 g, 0,35 mmol) y diisopropiletilamina (0,220 mL, 1,26 mmol) en DCM (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante toda la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con HCl ac. 1 M. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 70 % EtOAc en hexano) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (145 mg, 88 %). δH ($CDCl_3$) 8,67 (1H, s); 7,51 (3H, m); 7,19 (2H, m); 7,12 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,00 (1H, m); 6,88 (1H, m); 6,75 (1H, m); 6,37 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 5,93 (1H, t); 3,26 (2H, s); 1,13 (6H, s). LCMS (ES^+) TR 3,184 minutos, 470 $(M+H)^+$.

Ejemplo 195

2-({3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-il}carbonil)hidrazincarboxilato de metilo

Una mezcla de producto intermedio 79 (200 mg, 0,354 mmol) e hidrazincarboxilato de metilo (96 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se calentó a 80°C durante 3 días. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 30 % a 70 % EtOAc en hexano). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (55 mg, 32 %). δH (DMSO-d6) 9,71 (1H, br s); 9,13 (1H, br s); 7,67-7,60 (3H, m); 7,52 (2H, d); 7,36-7,42 (1H, m); 7,17-7,21 (2H, m); 7,04 (1H, t); 6,40 (1H, d); 3,56 (3H, br s). LCMS (ES^+) TR 3,09 minutos, 472 $(M+H)^+$.

Ejemplo 196

3-[(3-clorofenil)amino]-7-feniltieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 3 por el método del ejemplo 15. δH (DMSO-d6) 8,48 (1H, s); 7,95 (1H, d, *J* 9,5 Hz); 7,64-7,55 (3H, m); 7,50-7,48 (2H, m); 7,24 (1H, t, *J* 8,0 Hz); 7,09-7,03 (2H, m); 6,84-6,82 (1H, m); 6,65 (1H, s); 6,53 (1H, d, *J* 9,5 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,724 minutos, 352,8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 197

3-anilino-7-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó a partir del producto intermedio 81 y anilina por el método del ejemplo 1. Sólido blanco. δH ($CDCl_3$) 8,79 (1H, br s); 7,74 (2H, d, *J* 8,5 Hz); 7,40-7,36 (4H, m); 7,21-7,18 (4H, m); 6,36 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,29 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 1,68 (6H, s); 1,33 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,72 minutos, 449 $(M+H)^+$.

Ejemplo 198

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-[4-[(metilsulfonil)amino]fenil]-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se agregó una solución de etóxido de sodio en EtOH (1 eq.) a una suspensión de producto intermedio 85 (50 mg, 0,08 mmol) en EtOH/agua (8:1, 2 mL).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

Se agregó EtOAc (20 mL) y la solución se lavó con HCl 2 M (20 mL), agua (2 x 20 mL) y solución saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 20 % EtOAc en hexano) dio el compuesto del título (20 mg). δH ($CDCl_3$) 8,53 (1H, br s); 7,30-7,27 (3H, m); 7,16-6,80 (5H, m); 6,32 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 4,21 (2H, q, *J* 7,1 Hz); 3,05 (3H, s); 1,19 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (ES^+) TR 3,552 minutos, 520 $(M+H)^+$.

Ejemplo 199

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-N-hidroxi-N-metil-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del producto intermedio 88 y clorhidrato de N-metilhidroxilamina por el método del ejemplo 194. δH (DMSO-d6) 9,83 (1H, br s); 7,54 (3H, m); 7,45 (2H, m); 7,08 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 7,04-6,96 (2H, m); 6,84 (1H, m); 6,27 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,22 (3H, s); 2,15 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,37 minutos, 423,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 200

259

2-acetil-3-anilino-7-feniltieno[2,3-*b*]piridin-6(7*H*)-ona

Se preparó a partir del producto intermedio 90 y anilina por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo. δH ($CDCl_3$) 10,33 (1H, br s); 7,57-7,47 (3H, m); 7,37-7,29 (4H, m); 7,19-7,14 (3H, m); 7,00 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,23 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 2,20 (3H, s). LCMS (ES^+) TR 3,611 minutos, 361 $(M+H)^+$.

Ejemplo 192

N,N-dietil-3-[(3-metilfenil)amino]-6-oxo-7-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboximidamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 139 por el método del ejemplo 192 usando dietilamina en vez de etilamina. δH (DMSO-d6) 8,18 (1H, br s); 7,75-7,57 (6H, m); 7,08 (1H, t, *J* 7,8 Hz); 6,87 (1H, br s); 6,71 (1H, s); 6,65 (2H, t, *J* 7,0 Hz); 6,56 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 3,17 (4H, br m); 2,25 (3H, s); 0,87 (6H, br t, *J* 6,9 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,338 minutos, 430 $(M+H)^+$.

Ejemplo 201

3-anilino-6-oxo-7-piridin-3-il-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto intermedio 92 por el método del ejemplo 1. Sólido amarillo. δH ($CDCl_3$) 8,77-8,75 (1H, m); 8,65 (1H, d, *J* 1,3 Hz); 7,74-7,70 (1H, m); 7,54-7,46 (1H, m); 7,40-7,23 (3H, m); 7,10 (1H, t, *J* 7,4 Hz); 7,03 (2H, d, *J* 7,6 Hz); 6,43 (1H, d, *J* 9,8 Hz); 6,35 (1H, br s). LCMS (ES^+) TR 3,019 minutos, 345 $(M+H)^+$.

Ejemplo 202

3-anilino-6-oxo-7-piridin-3-il-6,7-dihidrotieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 201 por el método del ejemplo 22. Sólido color hueso. δH (DMSO-d6) 9,07 (2H, br s); 8,90-8,89 (2H, m); 8,22-8,19 (1H, m); 7,83-7,80 (1H, m); 7,49-7,35 (4H, m); 7,07-7,04 (3H, m); 6,54 (1H, d, *J* 9,7 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,719 minutos, 363 $(M+H)^+$.

Ejemplo 203

3-anilino-7-fenil-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y pirrolidina por el método del ejemplo 17. Sólido amarillo pálido. δH ($CDCl_3$) 7,56-7,46 (3H, m); 7,36-7,33 (2H, m); 7,29 (1H, d, J 9,7 Hz); 7,22-7,17 (2H, m); 7,00-6,92 (3H, m); 6,34 (1H, d, J 9,7 Hz); 3,53-3,50 (4H, m); 1,84-1,80 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,46 minutos, 416 $(M+H)^+$.

Ejemplo 204

3-anilino-7-fenil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y piperidina por el método del ejemplo 17. Sólido amarillo pálido. δH ($CDCl_3$) 7,55-7,45 (3H, m); 7,36-7,30 (3H, m); 7,22-7,16 (2H, m); 6,94-6,90 (3H, m); 6,37 (1H, d, J 9,7 Hz); 3,48-3,45 (4H, m); 1,53-1,46 (2H, m); 1,45-1,40 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,53 minutos, 430 $(M+H)^+$.

Ejemplo 205

3-anilino-2-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-7-feniltieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 14 y N-etilpiperazina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 8,25 (1H, br s); 7,75-7,53 (3H, m); 7,44-7,39 (3H, m); 7,31-7,27 (2H, m); 7,04-6,98 (3H, m); 6,45 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,64-3,61 (4H, m); 2,43-2,35 (6H, m); 1,06 (3H, t, *J* 7,2 Hz). LCMS (ES^+) TR 2,18 minutos, 459 $(M+H)^+$.

Ejemplo 206

3-anilino-7-[4-(dimetilamino)fenil]-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

Se preparó a partir del producto intermedio 66 y pirrolidina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 9,54 (1H, br s); 7,27-7,14 (6H, m); 6,98-6,93 (2H, m);

6,75 (2H, d, *J* 9,0 Hz); 6,32 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 3,53 (4H, m); 2,96 (6H, s); 1,82 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,61 minutos, 459 $(M+H)^+$.

Ejemplo 207

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-7-feniltieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

Se preparó a partir del producto intermedio 67 y morfolina por el método del ejemplo 17. δH ($CDCl_3$) 8,12 (1H, br s); 7,58-7,49 (3H, m); 7,34-7,31 (2H, m); 7,24 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 6,96-6,82 (2H, m); 6,77-6,70 (1H, m); 6,41 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,55 (8H, br s). LCMS (ES^+) TR 3,20 minutos, 468 $(M+H)^+$.

Ejemplo 208

3-{[6-oxo-7-fenil-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-3-il]amino}benzonitrilo

Una mezcla del compuesto del ejemplo 9 (250 mg) y pirrolidina (7 mL) se calentó a 110°C en un tubo hermético durante 18 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con HCl ac. diluido. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (sílice, 10 % EtOAc en DCM) dio el compuesto del título como un sólido color hueso (112 mg). δH (DMSO-d6) 9,22 (1H, s); 7,28-7,86 (10H, m); 6,68 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 3,33 (4H, m); 1,75 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,29 minutos, 441 $(M+H)^+$.

Ejemplo 209

3-[(3-clorofenil)amino]-7-fenil-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 3 y pirrolidina por el método del ejemplo 208. Sólido amarillo pálido. δH (DMSO-d6) 8,96 (1H, s); 7,72-7,69 (1H, m); 7,66-7,57 (2H, m); 7,53-7,51 (2H, m); 7,21 (1H, t, *J* 8,1 Hz); 6,90-6,81 (3H, m); 6,52 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 3,23 (4H, br s); 1,63 (4H, br s). LCMS (ES^+) TR 3,635 minutos, 449,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 210

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-fenil-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

Se preparó a partir del compuesto del ejemplo 12 y pirrolidina por el método del ejemplo 208. Sólido color hueso. δH ($CDCl_3$) 9,52 (1H, s); 7,46-7,56 (3H, m); 7,37-7,31 (2H, m); 7,20-7,12 (3H, m); 6,97 (1H, d, *J* 5,7, 9,0 Hz); 6,83 (1H, ddd, *J* 2,8, 8,4, 10,8 Hz); 6,72 (1H, tq, *J* 1,5, 9,0 Hz); 6,36 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 3,52 (4H, m); 1,82 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,57 minutos, 452 $(M+H)^+$.

Ejemplo 211

3-[(4-fluorofenil)amino]-7-fenil-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

Se preparó a partir del producto intermedio 76 y pirrolidina por el método del ejemplo 17. Sólido color hueso. δH (DMSO-d6) 8,7 (1H, s); 7,3 (4H, m); 7,2 (2H, m); 6,8 (2H, m); 6,7 (2H, m); 6,28 (1H, d, *J* 9,6 Hz); 3,0 (4H, m); 1,42 (4H, m). LCMS (ES^+) TR 3,487 minutos, 434 $(M+H)^+$.

Ejemplo 212

3-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-oxo-7-fenil-N-pirrolidin-3-il-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

A una solución de producto intermedio 93 en metanol (20 mL) se le agregó Pd(OH)2 (20 % sobre carbón, 10 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (balón) durante 4 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto como una goma. La goma se volvió a disolver en acetonitrilo y agua y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un sólido color hueso (44 mg). δH (DMSO-d6) 9,23 (1H, bs); 8,50 (1H, s); 8,20 (1H, m); 7,72 (2H, m); 7,68 (2H, m); 7,46 (2H, m); 7,17 (2H, m); 6,57 (1H, d, *J* 9,7 Hz); 4,47 (1H, m); 3,25-2,75 (4H, m); 2,11 (1H, m); 1,80 (1H, m). LCMS (ES^+) TR 2,31 minutos, 467 $(M+H)^+$.

Los ensayos y los modelos animales siguientes se pueden usar para demostrar la potencia y la selectividad de los compuestos de acuerdo con la invención. En cada ensayo se determinó un valor de IC50 para cada compuesto de prueba y representa la concentración de compuesto necesaria para lograr una inhibición del 50 %.

Preparación de p38α humana activada para los ensayos del inhibidor.

Purificación de p38α humana

La p38α humana que incorpora un marcador (His)6 N-terminal, se expresó en células High-Five™ infectadas con baculovirus (Invitrogen) según las instrucciones de los fabricantes. Las células se cosecharon 72 h posinfección y se lisaron en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) que contenía 1% (p/v) de β-octilglucósido e inhibidores de proteasa EDTA-free™ Complete (Roche Molecular Biochemicals). El lisado se centrifugó a 35.000 xg durante 30 min a 4°C y el sobrenadante se aplicó a una columna NiNTA™ (Qiagen). La proteína unida se eluyó con imidazol en PBS 150 mM (después de un lavado con imidazol en PBS 15 mM) y se aplicó directamente a una columna HiTrap Q™ (AP Biotech). La proteína unida se eluyó usando un volumen de columna 20, gradiente NaCl 0 a 1 M. Las fracciones que contenían (His)6-p38 se separaron en alícuotas y se almacenaron a -70° antes de su activación.

Preparación de lisados que contienen GST-MKK6EE

Se cosecharon células (BL21 pLysS) de E. coli que expresan la forma humana constitutivamente activada de MKK6 fusionada con un marcador glutation–S-transferasa (GST-MKK6EE) N-terminal mediante centrifugación y se congelaron a -70°. Las células se lisaron por resuspensión en 1/10 del volumen de cultivo de PBS que contenía inhibidores de proteasa EDTA-free™ Complete seguido de tratamiento con ultra sonido en hielo durante 4 x

15 s. Se eliminaron las partículas celulares mediante centrifugación a 35.000 xg y el sobrenadante resultante se almacenó en alícuotas a -70°.

Activación de (His)6-p38

0,45 mL de (His)6-p38 purificada se incubaron con 50 µL del lisado que contenía GST-MKK6EE durante 30 min a 23° en presencia de β-glicerofosfato 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM y ATP 9 mM. El grado de activación se controló por detección mediante espectrometría de masa de la forma doblemente fosforilada de (His)6-p38, que por lo común comprende más de 90 % de la preparación final de (His)6-p38. La (His)6-p38 activada se diluyó a continuación x 10 en PBS y se volvió a purificar usando el método descrito anteriormente. La concentración de (His)6-p38 activada purificada se midió mediante absorbancia UV a 280 nm usando A280, 0,1 % = 1,2 y la preparación se almacenó en alícuotas a -70° antes de su uso en los ensayos del inhibidor.

Ensayos de inhibición de p38

Inhibición de la fosforilación de la proteína básica de mielina biotinilada (MBP)

La inhibición de la fosforilación de la MBP biotinilada catalizada por p38 se midió usando un formato basado en DELFIA. El ensayo se realizó en una solución amortiguadora que comprendía HEPES 20 mM (pH 7,4), $MgCl_2$ 5 mM y DTT 3 mM. Para una determinación típica de IC50, se incubó MBP biotinilada (2,5 µM) a temperatura ambiente en una placa de microtitulación recubierta con estreptavidina junto con gst-p38 activada (10 nM) y ATP (1 µM) en presencia de distintas concentraciones de inhibidor (la concentración final de DMSO fue de 2 por ciento). Después de quince minutos la reacción se terminó mediante el agregado de EDTA (75 mM). La placa de microtitulación se lavó luego con solución salina amortiguada con Tris (TBS), antes del agregado de 100 µl del anticuerpo anti-fosfo MBP (de ratón) junto con anticuerpo anti IgG de ratón marcado con europio. Después

de una hora a temperatura ambiente la placa se lavó nuevamente en TBS seguido del agregado de la solución resaltadora (PerkinElmer Wallac). Se realizaron mediciones de fluorescencia después de otros quince minutos a temperatura ambiente.

Los valores de IC50 se determinaron a partir de la gráfica de Log_{10} de la concentración de inhibidor (eje de las x) frente a porcentaje de inhibición de la fluorescencia generada por una muestra de control en ausencia de inhibidor (eje de las y).

Purificación de las células mononucleares de sangre periférica humana

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de voluntarios sanos normales. La sangre entera se extrajo por venopunción usando vacutainers heparinizados (Becton Dickinson), se diluyó 1 en 4 en RPMI 1640 (Gibco, Reino Unido) y se centrifugó a 400 g durante 35 min en un gradiente Ficoll-paque (Amersham-Pharmacia Biotech, Reino Unido). Se extrajeron las células de la interfase y se lavaron una vez seguido de una rotación a baja de velocidad (250 g) para eliminar las plaquetas. A continuación las células se resuspendieron en DMEM que contenía FCS al 10 %, penicilina 100 unidades ml^{-1}, estreptomicina 50 μg ml^{-1}y glutamina 2 mM (Gibco, Reino Unido).

Diluciones de los inhibidores

Las soluciones de reserva de los inhibidores (20 mM) se mantuvieron como una solución congelada (-20°C) en DMSO. Se realizaron diluciones seriadas de los inhibidores en DMSO diluyendo 250 veces las soluciones de reserva concentradas. Los inhibidores se diluyeron 1 en 250 en los medios de cultivo tisulares, precalentados a 37°C y transferido a placas que contenían PBMC. Los inhibidores y las PBMC se incubaron juntos durante 30 min antes del agregado de LPS. Los inhibidores usados en los ensayos de sangre entera se prepararon según un régimen diferente. Usando la misma solución de reserva se prepararon diluciones seriadas de los inhibidores en DMSO. A

continuación los inhibidores se diluyeron 1 en 500 directo en sangre entera en un volumen de 1 µL. Los inhibidores se incubaron con sangre entera durante 30 minutos antes del agregado de LPS.

Estimulación con LPS de PBMC

Las PBMC se resuspendieron a una densidad de 2 x 10^5 células/pocillo en placas tratadas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos. Después del agregado del inhibidor las células se estimularon con una dosis óptima de LPS (*E coli* cepa B5:055, Sigma, a una concentración final de 1 µg ml^{-1}) y se incubaron a 37°C en CO_2 5 %/aire 95 % durante 18 horas. Los niveles de TNF-α se midieron en los sobrenadantes exentos de células con la técnica sándwich de ELISA (BioSource N° CHC1751).

Estimulación con LPS de la sangre entera

La sangre entera se extrajo por venopunción usando vacutainers heparinizados (Becton Dickinson), y 500 µl de la sangre se repartió en alícuotas en cada pocillo de una placa tratada de cultivo tisular de 24 pocillos. Después del agregado del inhibidor las células se estimularon con una dosis óptima de LPS (*E coli* cepa B5:055, Sigma, a una concentración final de 1 µg ml^{-1}) y se incubaron a 37°C sin CO_2 durante 18 horas. Los niveles de TNF-α se midieron en los sobrenadantes exentos de células con la técnica sándwich de ELISA (BioSource N° CHC1751).

Liberación TNF inducida con LPS de rata

Se anestesiaron ratas macho Lewis (180-200 g) con Isofluor y se les inyectó LPS * i.v. en un volumen de 0,5 ml de solución salina estéril. Después de 90 minutos se recogió la sangre en tubos de EDTA para la preparación de muestras de plasma. El plasma se almacenó a -70°C antes del ensayo para TNFα por ELISA comercial.

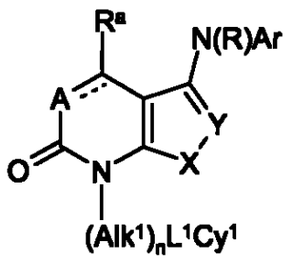
CIA de Ratas

Se anestesiaron ratas hembra Lewis (180-200 g) con Isofluor y se inmunizaron i.d. en la base de la cola con 2 x 100 µl de la emulsión que contenía 4 mg/ml colágeno II bovino en ácido acético 0,01 M y adyuvante incompleto de Freund en una proporción 1:1. Se presentó una poliartritis que se inició aproximadamente 13 días después de la sensibilización. La enfermedad se limitó principalmente a los tobillos y se cuantificó por pletismometría. Los resultados se expresan como cambio en el volumen de la pata con el transcurso del tiempo.

En los ensayos del inhibidor de p38 descritos anteriormente los compuestos de la invención tuvieron valores de IC_{50} de alrededor de 1 µM e inferiores. Los compuestos de la invención son claramente potentes inhibidores de la cinasa p38, especialmente de la cinasa p38α.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula (1):



(1)

donde:

la línea discontinua que une a A y C(R^a) está presente y representa un enlace y

A es un átomo –N= o un grupo –C(R^b)=, o la línea discontinua está ausente y A es un grupo –N(R^b)-, o –C(R^b)(R^c)–;

R^a, R^b y R^c son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, –CN, –CO_2H, –CO_2R^1 (donde R^1 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido), –$CONH_2$, -CONHR^1 o –CONR^1R^2 (donde R^2 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido);

R es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6}alquilo lineal o ramificado;

X es un átomo de –O–, –S– o de nitrógeno sustituido o un grupo –S(O)–, –S(O_2)– o –NH–;

Y es un átomo de nitrógeno o de carbono sustituido o un grupo –CH=;

n es cero o el número entero 1;

Alk^1 es una cadena alifática o heteroalifática opcionalmente sustituida

L^1 es un enlace covalente o un átomo o grupo de unión;

Cy^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo cicloalifático, policicloalifático, heterocicloalifático, poliheterocicloalifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;

Ar es un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;
y las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de éstos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R es un átomo de hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 donde R^a es un átomo de hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde la línea interrumpida que une a A y $C(R^a)$ está presente y A es un grupo $-(CR^b)=$.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 donde R^b es un átomo de hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde X es un átomo de –O– o –S–.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 donde X es un átomo de –S–.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde L^1 es un enlace covalente.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde n es el número entero 1 y Alk^1 es una cadena C_{1-6}alquileno opcionalmente sustituida.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 donde Alk^1es una cadena $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde n es cero.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde Cy^1 es un grupo aromático o heteroaromático cicloalifático opcionalmente sustituido.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 donde Cy^1 es un grupo C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 donde Cy^1 es un grupo ciclopropilo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 donde Cy^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 donde Cy^1 es un grupo fenilo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 donde Cy^1 es un grupo fenilo sustituido con uno, dos o tres átomos o grupos R^{10a} o $-L^6Alk^5(R^{10a})_r$, donde R^{10a} es un átomo de halógeno, o un grupo amino ($-NH_2$), amino sustituido, nitro, ciano, hidroxilo (–OH), hidroxilo sustituido, formilo, carboxilo ($-CO_2H$), carboxilo esterificado, tiol (–SH), tiol sustituido, $-COR^{11}$ [donde R^{11} es un grupo $-L^6Alk^3(R^{10a})_r$, arilo o heteroarilo en el que Alk^3 es una cadena C_{1-3}alquileno lineal o ramificada], $-CSR^{11}$, $-SO_3H$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_3R^{11}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-CONH_2$, $-CSNH_2$, $-CONHR^{11}$, $-CSNHR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-CSN(R^{11})_2$, $-N(R^{12})SO_2R^{11}$ [donde R^{12} es a un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado], $-N(SO_2R^{11})_2$,

$-N(R^{12})SO_2NH_2$, $-N(R^{12})SO_2NHR^{11}$, $-N(R^{12})SO_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{12})COR^{11}$, $-N(R^{12})CONH_2$, $-N(R^{12})CONHR^{11}$, $-N(R^{12})CON(R^{11})_2$, $-N(R^{12})CSNH_2$, $-N(R^{12})CSNHR^{11}$, $-N(R^{12})CSN(R^{11})_2$, $-N(R^{12})CSR^{11}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{11}$, $-C=NR^{12}(NR^{12})$, $-SO_2NHet^1$ [donde $-NHet^1$ es un grupo C_{3-7}aminocíclico opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente uno u otros más átomos de –O– o –S– o grupos $-N(R^{12})-$, –C(O)– o –C(S)–], $-CONHet^1$, $-CSNHet^1$, $-N(R^{12})SO_2NHet^1$, $-N(R^{12})CONHet^1$, $-N(R^{12})CSNHet^1$, $-SO_2N(R^{12})Het$ [donde –Het es un grupo C_{3-7}carbocíclico monocíclico opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente uno u otros más átomos de -O- o -S- o grupos $-N(R^{12})-$, –C(O)–, –S(O)– o $-S(O)_2-$], –Het, $-CON(R^{12})Het$, $-CSN(R^{12})Het$, $-N(R^{12})CON(R^{12})Het$, $-N(R^{12})CSN(R^{12})Het$, $-N(R^{12})SO_2N(R^{12})Het$, grupos arilo o heteroarilo; L^6 es un enlace covalente o un átomo o grupo de unión; Alk^5 es una cadena C_{1-6}alquileno, C_{2-6}alquenileno o C_{2-6}alquinileno opcionalmente sustituida lineal o ramificada, opcionalmente interrumpida por uno, dos o tres átomos de –O– o –S– o grupos $-S(O)_n-$ [donde n es el número entero 1 ó 2] o los grupos $-N(R^{12})-$ p. ej. $-N(CH_3)-$; y r es cero o el número entero 1, 2, ó 3.

18. Un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 12 donde Cy^1 es un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo o indolilo opcionalmente sustituidos.

19. Un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 18 donde Cy^1 es un grupo tienilo, piridilo o indolilo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 donde cada uno de dichos grupos Cy^1 está sustituido por uno, dos o tres átomos o grupos R^{10a} o $-L^6Alk^5(R^{10a})$ según se los definió en la reivindicación 17.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 donde Y es un grupo –CH= o –C(R^{10})= donde R^{10} es un átomo o grupo R^{10a} o –$L^6Alk^5(R^{10a})$ según se los definió en la reivindicación 17.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 donde R^{10} es un grupo –CN, –X^1NH_2, (donde X^1 es un grupo –C(O)– o –$S(O)_2$–), –X^1NHR^{11}, –$X^1N(R^{11})_2$, –X^1NHet^1, –$X^1N(R^{12})Het$, –$X^1N(R^{12})Alk^5Het$, -COR^{11}, –$C=NR^{12}(NR^{12})$ o un grupo carboxilo esterificado donde R^{11}, R^{12}, –$NHet^1$, Het y Alk^3 son según se los definió en la reivindicación 17.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 donde R^{10} es un grupo –CN, –$CONH_2$, –$CONHR^{11}$, –$CON(R^{11})_2$, –$CONHet^1$, –$CON(R^{12})Het$, –$CON(R^{12})Alk^5Het$ o un grupo carboxilo esterificado.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 donde Ar es un grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo o triazinilo opcionalmente sustituidos.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 donde Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 donde Ar es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con uno, dos o tres átomos o grupos R^{10a} o –$L^6Alk^5(R^{10a})_r$ según se los definió en la reivindicación 17.

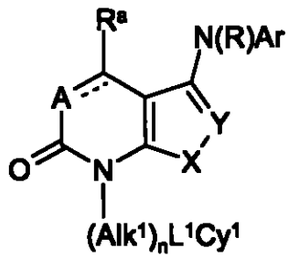
27. Un compuesto según se describió aquí en cada uno de los ejemplos y las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de éstos.

28. Una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 junto con uno o más vehículos,

excipientes o diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

RESUMEN

Se describen derivados heteroaromáticos biciclicos de fórmula (1):



(1)

donde:

la línea discontinua que une a A y C(R^a) está presente y representa un enlace y

A es un átomo –N= o un grupo –C(R^b)=, o la línea discontinua está ausente y A es un grupo –N(R^b)-, o –C(R^b)(R^c)–;

X es un átomo de –O–, –S– o de nitrógeno sustituido o un grupo –S(O)–, –S(O_2)– o –NH–;

Y es un átomo de nitrógeno o de carbono sustituido o un grupo –CH=;

n es cero o el número entero 1;

Alk^1 es una cadena alifática o heteroalifática opcionalmente sustituida

L^1 es un enlace covalente o un átomo o grupo de unión;

Cy^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo cicloalifático, policicloalifático, heterocicloalifático, poliheterocicloalifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;

Ar es un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido; y los sustituyentes restantes fueron definidos en la especificación.

Los compuestos son inhibidores selectivos y potentes de la cinasa p38 y son útiles en la profilaxis y el tratamiento de los trastornos inmunitarios o inflamatorios.

6

275

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
PA 512.1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/GB03/02667	20/06/2003	20/06/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
C07D495/04		
Applicant		
CELLTECH R&D LIMITED et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
16/01/2004	28/04/2004
Name and mailing address of the IPEA/	**Authorized officer**
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

Europäisches Patentamt · European Patent Office · Office européen des brevets

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/GB03/02667

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

COPY

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference *(if desired) (12 characters maximum)* PA 512.1

Box No. I TITLE OF INVENTION

BICYCLIC HETEROAROMATIC DERIVATIVES

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

CELLTECH R&D LIMITED
208 BATH ROAD
SLOUGH, SL1 3WE
BERKSHIRE
GB

Telephone No.
01753 534855

Facsimile No.
01753 536632

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:
GB

State *(that is, country)* of residence:
GB

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER
CELLTECH R&D LIMITED
208 BATH ROAD
SLOUGH, SL1 3WE
BERKSHIRE, GB

This person is:
☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:
GB

State *(that is, country)* of residence:
GB

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☐ agent ☒ common representative

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

CELLTECH R&D LIMITED
PATENTS DEPARTMENT
208 BATH ROAD
SLOUGH, SL1 3WE
BERKSHIRE, GB

Telephone No.
01753 534855

Facsimile No.
01753 536632

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☒ **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

278

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

DAVIS, JEREMY MARTIN
CELLTECH R&D LIMITED
208 BATH ROAD
SLOUGH, SL1 3WE
BERKSHIRE, GB

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: GB

State *(that is, country)* of residence: GB

This person is applicant for the purposes of:
- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

LANGHAM, BARRY JOHN
CELLTECH R&D LIMITED
208 BATH ROAD
SLOUGH, SL1 3WE
BERKSHIRE, GB

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: GB

State *(that is, country)* of residence: GB

This person is applicant for the purposes of:
- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:
- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

This person is applicant for the purposes of:
- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☐ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:
- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

This person is applicant for the purposes of:
- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☐ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

279

Box No. V DESIGNATION OF STATES *Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.*

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ AP **ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT *(if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)* .....
- ☒ EA **Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP **European Patent:** AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA **OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT *(if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)* .....

National Patent *(if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)*:

☒ AE United Arab Emirates	☒ GM Gambia	☒ NZ New Zealand
☒ AG Antigua and Barbuda	☒ HR Croatia	☒ OM Oman
☒ AL Albania	☒ HU Hungary	☒ PH Philippines
☒ AM Armenia	☒ ID Indonesia	☒ PL Poland
☒ AT Austria	☒ IL Israel	☒ PT Portugal
☒ AU Australia	☒ IN India	☒ RO Romania
☒ AZ Azerbaijan	☒ IS Iceland	☒ RU Russian Federation
☒ BA Bosnia and Herzegovina	☒ JP Japan	
☒ BB Barbados	☒ KE Kenya	☒ SC Seychelles
☒ BG Bulgaria	☒ KG Kyrgyzstan	☒ SD Sudan
☒ BR Brazil	☒ KP Democratic People's Republic of Korea	☒ SE Sweden
☒ BY Belarus		☒ SG Singapore
☒ BZ Belize	☒ KR Republic of Korea	☒ SK Slovakia
☒ CA Canada	☒ KZ Kazakhstan	☒ SL Sierra Leone
☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein	☒ LC Saint Lucia	☒ TJ Tajikistan
☒ CN China	☒ LK Sri Lanka	☒ TM Turkmenistan
☒ CO Colombia	☒ LR Liberia	☒ TN Tunisia
☒ CR Costa Rica	☒ LS Lesotho	☒ TR Turkey
☒ CU Cuba	☒ LT Lithuania	☒ TT Trinidad and Tobago
☒ CZ Czech Republic	☒ LU Luxembourg	
☒ DE Germany	☒ LV Latvia	☒ TZ United Republic of Tanzania
☒ DK Denmark	☒ MA Morocco	☒ UA Ukraine
☒ DM Dominica	☒ MD Republic of Moldova	☒ UG Uganda
☒ DZ Algeria		☒ US United States of America
☒ EC Ecuador	☒ MG Madagascar	
☒ EE Estonia	☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia	☒ UZ Uzbekistan
☒ ES Spain		☒ VC Saint Vincent and the Grenadines
☒ FI Finland	☒ MN Mongolia	☒ VN Viet Nam
☒ GB United Kingdom	☒ MW Malawi	☒ YU Yugoslavia
☒ GD Grenada	☒ MX Mexico	☒ ZA South Africa
☒ GE Georgia	☒ MZ Mozambique	☒ ZM Zambia
☒ GH Ghana	☒ NO Norway	☒ ZW Zimbabwe

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☒ and all other designatable States	☐	☐
☐	☐	☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. *(Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)*

280

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application *(day/month/year)*	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 20.06.02 (20 JUNE 2002)	0214268.5	GB		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) *(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office)* identified above as:

☒ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

** Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):* ....

.....

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) *(if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used)*:

ISA / EP .....

Request to use results of earlier search; reference to that search *(if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority)*:

Date *(day/month/year)* Number Country *(or regional Office)*

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration)*: Number of declarations

☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

176 281

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) in paper form, the following number of sheets:

request (including declaration sheets)	:	5
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	:	165
claims	:	5
abstract	:	1
drawings	:	0
Sub-total number of sheets	:	176
sequence listings	:	
tables related thereto	:	
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)		
Total number of sheets	:	176

(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))
- (i) ☐ sequence listings
- (ii) ☐ tables related thereto

(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))
- (i) ☐ sequence listings
- (ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the
- ☐ sequence listings: .....
- ☐ tables related thereto: .....

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is accompanied by the following item(s) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)*: — Number of items

1. ☒ fee calculation sheet :
2. ☐ original separate power of attorney :
3. ☐ original general power of attorney :
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: ..... :
5. ☐ statement explaining lack of signature :
6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): ..... :
7. ☐ translation of international application into *(language)*: ..... :
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material :
9. ☐ sequence listings in computer readable form *(indicate type and number of carrier(s))*
   - (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13*ter* only (and not as part of the international application) :
   - (ii) ☐ *(only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13*ter* :
   - (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column :
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings *(indicate type and number of carrier(s))*
    - (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*) only (and not as part of the international application) :
    - (ii) ☐ *(only where check-box (b)(i) or (c)(ii) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*) :
    - (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :
11. ☐ other *(specify)*: ..... :

Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: EN

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

FOR AND ON BEHALF OF CELLTECH R&D LIMITED

JOHN ANDREW DUNCAN SLATER (COMPANY SECRETARY)

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference PA 512.1
International application No. PCT/GB03/02667	International filing date *(day/month/year)* 20 June 2003 (20.06.2003)	(Earliest) Priority date *(day/month/year)* 20 June 2002 (20.06.2002)

Title of invention
ARYLAMINE SUBSTITUTED BICYCLIC HETEROAROMATIC COMPOUNDS AS P38 KINASE INHIBITORS

Box No. II APPLICANT(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*	Telephone No. 01753 534655
CELLTECH R&D LIMITED 208 BATH ROAD SLOUGH, SL1 3WE BERKSHIRE GB	Facsimile No. 01753 447603
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
GB	GB

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER
CELLTECH R&D LIMITED
208 BATH ROAD
SLOUGH, SL1 3WE
BERKSHIRE, GB

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
GB	GB

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
DAVIS, JEREMY MARTIN
CELLTECH R&D LIMITED
208 BATH ROAD
SLOUGH, SL1 3WE
BERKSHIRE, GB

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
GB	GB

[X] Further applicants are indicated on a continuation sheet.

Sheet No. 2

International application No.
PCT/GB03/02667

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

LANGHAM, BARRY JOHN
CELLTECH R&D LIMITED
208 BATH ROAD
SLOUGH, SL1 3WE
BERKSHIRE, GB

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
GB	GB

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

International application No.
PCT/GB03/02667

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

THOMPSON, JOHN
CELLTECH R&D LIMITED
208 BATH ROAD
SLOUGH, SL1 3WE
BERKSHIRE
GB

Telephone No.
01753 534655

Facsimile No.
01753 447603

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).

4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54*bis*.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☐ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

International application No.
PCT/GB03/02687

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:			For International Preliminary Examining Authority use only: received	not received
1. translation of international application	:	sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	sheets	☐	☐
3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:	sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	:	sheets	☐	☐
5. letter	:	sheets	☐	☐
6. other *(specify)*	:	sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

1. ☒ fee calculation sheet
2. ☐ original separate power of attorney
3. ☐ original general power of attorney
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: (x 4)
5. ☐ statement explaining lack of signature
6. ☐ sequence listing in computer readable form
7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing
8. ☐ other *(specify)*:

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

J Thompson

DR JOHN THOMPSON, CPA, EPA

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
   ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.
6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54*bis*.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54*bis*.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54*bis*.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

CELLTECH R&D LIMITED
Patents Department
208 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 3WE
United Kingdom

Date of mailing (day/month/year) 17 September 2003 (17.09.03)	
Applicant's or agent's file reference PA 512.1	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/GB03/02667	International filing date (day/month/year) 20 June 2003 (20.06.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 20 June 2002 (20.06.02)
Applicant CELLTECH R&D LIMITED et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
20 June 2002 (20.06.02)	0214268.5	GB	25 July 2003 (25.07.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.65

Authorized officer

Anne Bernadette MACKIE

Telephone No. (41-22) 338 1

287 109

CHECKLIST FOR ENTERING PCT NATIONAL PHASE

Country	**Colombia**	**Date Due: 20-Jan-05**
Formal Title	ARYLAMINE SUBSTITUTED BICYCLIC HETEROAROMATIC COMPOUNDS AS P38 KINASE INHIBITORS (as established by ISA)	
Our Case Ref.	PA512-COw01	
Applicant(s)	CELLTECH R&D LIMITED 208 Bath Road Slough, Berkshire SL1 3WE GB	
Inventor(s)	1. BROOKINGS, Daniel Christopher 2. DAVIS, Jeremy Martin 3. LANGHAM, Barry John all of Celltech R&D Limited, 208 Bath Road, Slough, Berkshire, SL1 3WE, GB	
1st Priority	Country: GB Application No.: 0214268.5 Date: 20 June 2002 (20.06.2002) Applicant: Celltech R&D Limited	
International Application	Receiving Office: GB Application No.: PCT/GB2003/002667 Filing Date: 20 June 2003 (20.06.2003) Publication No.: WO 2004/000846 Publication Date: 31 December 2003 (31.12.2003)	

Documents	Encl
PCT Chapter I	
PCT Request Form (Form PCT/RO/101)	✓
Published International Application (A1)	✓
Notification of transmittal of priority document (Form PCT/IB/304)	✓
PCT Chapter II	
PCT Demand (Form PCT/IPEA/401)	✓
International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/409)	✓

190 88

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 04120232
Fecha (AMD): 2004-12-20 17:35:07
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FINAL DOCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 189

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
- Descripción de la invención.	( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( ).		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- *Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del* Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )

Firma Responsable:

Fecha:

191
289

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
.Bogotá D C

Doctor(a)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Apoderado(a)
CELLTECH R & D LIMITED

Oficio N° 11923

ASUNTO:

Radicación N°	04-130232
Solicitud internacional	PCT/GB2003/002667
Fecha inicio fase nacional	20/01/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
21 ENE. 2005

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: jnliv@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia