

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 395 581**

(51) Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2008 E 08768504 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **31.03.2010 EP 2166846**

(54) Título: **Inhibidores de quinasas janus**

(30) Prioridad:

20.06.2007 US 936572 P

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

13.02.2013

(73) Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907, US**

(72) Inventor/es:

**ALTMAN, MICHAEL;
CHRISTOPHER, MATTHEW;
GRIMM, JONATHAN, B.;
HAIDLE, ANDREW;
KONRAD, KALEEN;
LIM, JONGWON;
MACCOSS, RACHEL, N.;
MACHACEK, MICHELLE;
OSIMBONI, EKUNDAYO;
OTTE, RYAN, D.;
SIU, TONY;
SPENCER, KERRIE;
TAOKA, BRANDON;
TEMPEST, PAUL;
WILSON, KEVIN;
WOO, HYUN CHONG;
YOUNG, JONATHAN y
ZABIEREK, ANNA**

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 395 581 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasas Janus

Antecedentes de la invención

La quinasa Janus (JAK) es una familia de tirosina quinasas no receptoras intracelulares, que varían de 120-140 kDa que transducen señales mediadas por citoquina a través de la ruta JAK- STAT. La familia JAK juega un papel en la regulación dependiente de citoquina de la proliferación y función de células implicadas en la respuesta inmune. Actualmente, existen cuatro miembros de la familia JAK de mamíferos conocidos: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2.

JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan ubicuamente mientras que JAK3 se expresa en los linajes mieloide y linfoide. Los miembros de la familia JAK son tirosina quinasas no receptoras que se asocian con muchas citoquinas de hematopoietina, tirosina quinasas receptoras y GPCR. Se observó que ratones JAK1/- eran similares a nivel de desarrollo a los JAK1+/+ aunque los mismos pesaban el 40 % menos que el tipo silvestre y no se podían amamantar al nacimiento. Estos cachorros no eran viables y murieron a las 24 horas del nacimiento (Meraz y col Cell, 1998, 373-383). La deficiencia de JAK1 condujo a un número reducido de timocitos, células pre-B y linfocitos maduros T y B. Los ratones TYK2 (-/-), por otra parte, son viables, lo que demuestra los defectos sutiles en su respuesta a IFN- α / β e IL-10 y los defectos profundos a la respuesta de IL-12 y LPS.

La proteína de susceptibilidad a cáncer de mama (BRCA1) actúa como un supresor tumoral y contribuye a la proliferación celular, la regulación del ciclo, así como también al daño y reparación de ADN. Ratones BRCA1 (-/-) se desarrollan normalmente pero mueren a los 7,5 días postembrionarios sugiriendo un papel clave de BRCA1 en el desarrollo. Los ratones en los cuales la proteína BRCA1 estaba sobreexpresada condujeron a la inhibición de crecimiento celular y sensibilizaron a las células a reactivos citotóxicos. En la línea de células de cáncer prostático humano Du-145 (Gao FEBS Letters 2001, 488, 179-184), se observó que la expresión potenciada de BRCA1 estaba relacionada con la activación constitutiva de STAT3 así como también la activación de JAK1 y JAK2. Además, los oligonucleótidos antisentido selectivos para STAT3 condujeron a inhibición significativa de la proliferación celular y apoptosis en células Du-145. Estos datos apoyan la utilidad potencial de los inhibidores de JAK1 y JAK2 en el tratamiento de cáncer de próstata.

Campbell y col (Journal of Biological Chemistry 1997, 272, 2591-2594) informaron que STAT3 está activada constitutivamente en células transformadas con v-Src. Para ensayar si la activación de STAT3 se producía como resultado de la señalización a través de la ruta JAK-STAT, tres líneas celulares de fibroblastos (NIH3T3, Balb/c, y 3Y1) se transformaron con v-Src. El nivel de fosforilación de JAK1 en células NIH3T3 estaba aumentado de forma marcada en células que sobreexpresaban v-Src o c-Src mutante (Y527F) en comparación con aquellas en las c-Src menos transformantes. Este resultado está relacionado con la actividad enzimática de JAK1 aumentada. Resultados similares se observaron con JAK2 aunque a un alcance menor. Estos resultados son consistentes con la activación constitutiva de JAK1 y posiblemente JAK2 que contribuyen a la hiperactivación de STAT3 en células transformadas con Src.

El asma es una enfermedad cuya frecuencia está aumentando y da como resultado la "obstrucción de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias e inflamación y remodelación de las vías respiratorias" (Pernis The Journal of Clinical Investigation 2002, 109, 1279-1283). Una causa común es las respuestas inapropiadas a antígenos ambientales que habitualmente implican células T auxiliares CD4+ (TH2) que se desencadenan a partir de las citoquinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que señalizan a través de la ruta de JAK1/JAK3-STAT6. Se cree que las células Th1 están implicadas en las "respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado" que secretan IL-2, IFN- γ y TNF- β y señalizan a través de la ruta JAK2/TYK2-STAT4. Ratones STAT6 (-/-) se protegieron de AHR cuando se expusieron a antígenos ambientales y no mostraron un aumento en los niveles de IgE o la cantidad de células que contenían moco.

JAK2 es una proteína tirosina quinasa citoplasmática que cataliza la transferencia del grupo gamma fosfato del adenosín trifosfato a los grupos hidroxilo de restos de tirosina específicos en moléculas de transducción de señal. JAK2 media la señalización aguas debajo de receptores de citoquina después de autofosforilación inducida por ligando tanto de receptor como de enzima. Los efectores cadena abajo principales de JAK2 son una familia de factores de la transcripción conocidos como proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT). Los estudios han divulgado una asociación entre una mutación de JAK2 activadora (JAK2V617F) y trastornos mieloproliferativos. Los trastornos mieloproliferativos, un subgrupo de malignidades mieloides, son enfermedades clonales de células madre caracterizadas por una expansión de células de linaje de granulocito, eritroide, megacariocito o monocito morfológicamente maduras. Los trastornos mieloproliferativos (TMP) incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome hipereosinofílico (SHE), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) y mastocitosis sistémica (MS). Se ha sugerido que las anomalías en los mecanismos de transducción de señal, incluyendo la activación constitutiva de proteína tirosina quinasas, inician TMP.

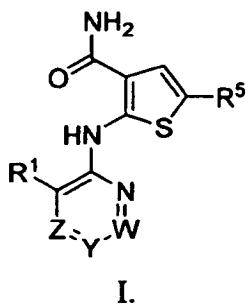
JAK3 se asocia con la cadena gamma común de los receptores extracelulares para las siguientes interleuquinas: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Una deficiencia de JAK3 está asociada con un fenotipo comprometido inmune (DICS) tanto en roedores como en seres humanos. El fenotipo DICS de mamíferos JAK3 -/- y la expresión específica de células linfoides de JAK3 son dos atributos favorables de una diana para un supresor inmune. Los datos sugieren que los inhibidores de JAK3 podrían impedir la activación de células T y prevenir el rechazo de injertos a continuación de cirugía de transplante o proporcionar beneficio terapéutico a pacientes que sufren de trastornos autoinmunes.

La señalización de PDK1 regula etapas críticas múltiples en angiogénesis. Los inhibidores de la actividad de PDK1 por tanto son útiles en el tratamiento de cáncer, en particular cánceres asociados con actividad desregulada de la ruta de PTEN/PI3K incluyendo, pero sin limitación mutaciones de pérdida de función de PTEN y mutaciones de ganancia de función de tirosina quinasa receptora.

El documento WO 2007/115999 describe derivados de 2,4-diaminopirimidina, el documento WO 01/98290 describe derivados de tiofeno y el documento US 717 9836 describe derivados de tiofeno para terapia anticancerosa.

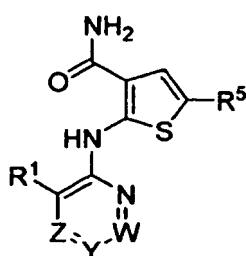
Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos que inhiben quinasa JAK de mamífero (tales como JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) y PDK1. La invención también proporciona composiciones que comprenden tales compuestos inhibidores y procedimientos para inhibir la actividad de JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 y PDK1 administrando el compuesto a un paciente que necesita tratamiento para trastornos mieloproliferativos o cáncer. Una realización de la invención se ilustra mediante un compuesto de fórmula I y las sales y los estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo:



I.

La presente invención proporciona compuestos que inhiben las cuatro quinasas JAK de mamífero conocidas (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) y PDK1. La invención también proporciona composiciones que comprenden tales compuestos inhibidores y procedimientos para inhibir la actividad de JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 y PDK1 administrando el compuesto a un paciente que necesita tratamiento para trastornos mieloproliferativos o cáncer. Una realización de la invención se ilustra mediante un compuesto de fórmula I:



I

en la que W es N o CR⁴;

Y es N o CR³;

Z es N o CR²;

R¹ es hidrógeno, halo, ciano o alquilo C₁₋₃, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halo;

R² es hidrógeno, halo, ciano o alquilo C₁₋₃, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halo;

R³ es hidrógeno, halo, ciano, oxo, SO_mR⁸, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, R¹¹, (alquil C₁₋₆)NR⁷R⁸, (alquil C₁₋₆)OR¹², (C=O) NH₂, NH (C=O)R¹², NH (SO_mR⁸)₂, NHCH₂(cicloalquilo C₃₋₆), (alquil C₁₋₆)R¹¹, O(alquil C₁₋₆)R¹¹, CH₂OR¹¹, CH₂NH(C=O)OR¹², en el que dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente

- sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo;
- 5 R^4 es hidrógeno, halo, ciano, oxo, NR^6R^7 , alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)OR¹², OR¹², (C=O)OR¹², (alquil C₁₋₆)O(alquil C₁₋₆)OR¹², (alquil C₁₋₆)O (alquil C₁₋₆)R¹¹, CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)NHR¹¹, CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)NHOR¹², CH₂NR¹⁰CH₂CH₂NH(C=O)OR¹², CH₂NR¹⁰(C=O)R¹², CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)R¹¹, CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)OR¹², CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)NHR¹², CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)NHR¹¹, CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)NHR¹¹, CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)NR⁶R⁷, CH₂NR¹⁰CH₂R¹¹, CH₂NR¹⁰R¹¹, CH₂NR¹⁰R¹², CH=NOR¹², CH₂OCH₂(C=O)NHCH₂R¹¹, CH₂OCH₂(C=O)R¹¹, CH₂OCH₂(C=O)NHR¹², CH₂OCH₂(C=O)NR¹², CH₂OCH₂(C=O)NR¹⁰R¹², CH₂OR¹¹, CH₂O(alquinilo C₂₋₇), CH₂OR¹², CH₂O(C=O)NHR¹², (C=O)NR¹⁰R¹¹, (C=O)NR¹⁰CH₂R¹¹, (C=O)R¹¹, (C=O)NR¹⁰CH₂CH₂R¹¹, (C=O)NR¹⁰R¹², (C=O)NH(alquinilo C₁₋₆), CH(NH₂)(C=O)NH₂, CH(NH(C=O)CH₃)((C=O)NH₂, CH(NH(C=O)OCH₃)((C=O)NH₂), CH₂NH(C=O)OCH₃, CH₂NH(C=O)SO₂CH₃, CH₂NH(C=O)R¹⁰, CH₂NH(C=O)R¹², CH₂(C=O)NR¹⁰R¹², CH₂(C=O)N(R¹⁰)(alquinilo C₂₋₆), alquil C₁₋₆(C=O)NR¹⁰R¹¹, CHR¹¹(C=O)NR¹⁰R¹², (C=O)NR¹⁰R¹², CHR¹¹(C=O)OR¹², CH₂SO₂R¹², CH₂SO₂-(alquil C₁₋₆)-(C=O)NR¹⁰R¹², CH₂SO₂R¹¹, NSO₂NR¹⁰R¹², SO₂R¹² o R¹¹, en los que dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, NR⁶R⁷, CH₂OR¹², OP=O(CH₃)₂, P=O(CH₃)(OCH₃) y R¹¹, y dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo;
- 10 R^5 es arilo o heteroarilo, en el que dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos en el carbono o el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, R¹², OR¹², R¹¹, NH₂, (alquil C₁₋₆)R¹¹, (C=O)R¹¹, CH₂NH(C=O)R¹², CH₂O(C=O)R¹², SO_mR⁸, CH₂(trimetilsililo), trimetilsililetoxi y NH (C=O) OR¹²;
- 15 R^6 es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con SO_m, -NR⁸R⁹, hidroxilo o -OR⁸;
- 20 R^7 es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con SO_m, -NR⁸R⁹ o -OR⁸; o R⁶ y R⁷ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 4 a 8 miembros (en los que el anillo heteroarilo o heterocíclico puede incorporar adicionalmente otro heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, SO_m y NR⁸), en el que dicho anillo heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido en el carbono o el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, -C(O)alquil C₁₋₆, hidroxilo y halo;
- 25 R^8 es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 30 R^9 es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 35 R^{10} es hidrógeno, carbobenzoxy, SO_mR⁸, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)OH o (C=O)H;
- 40 R^{11} es hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆ (que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxilo y (alquil C₁₋₆)OR¹²), heterociclico (que está opcionalmente sustituido en el carbono o el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, (C=O)N(R¹²)₂, (C=O)R¹², (C=O)OR¹², CH₂(C=O)OR¹², (C=O)N(R¹²)₂, CH₂(C=O)N(R¹²)₂, CH₂N(R¹²)₂, R¹², Si(CH₃)₃, oxo, SO_mR⁸ y (alquil C₁₋₆)OR¹²) o arilo (que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y SO_mR⁸);
- 45 R^{12} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, SO_mR⁸, P=O(CH₃)₂, NR⁸R⁹ y OR⁸;
- 45 m es un número entero de cero a dos;
- o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos.
- En una realización de la invención, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃. En una clase de la invención, R¹ es hidrógeno.
- En una realización de la invención, R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₃. En una clase de la invención, R² es hidrógeno.
- En una realización de la invención, R³ es SO_m(alquilo C₁₋₃).
- 50 En una realización de la invención, R⁴ es alquilo C₁₋₆, CH₂OR¹²CH₂O(C=O)NHR¹² o CH₂SO₂R¹², en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo y R¹¹; y R¹² es alquilo C₁₋₆, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a dos hidroxilo. En una clase de la invención, R⁴ es CH₂OR¹² y R¹² es alquilo C₁₋₆, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- 55 En una realización de la invención, R⁵ es arilo, en el que dicho grupo arilo está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, R¹², R¹¹ y SO_mR⁸. En una clase de la invención, R⁵ es arilo, en el que dicho grupo arilo está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y R¹². En una clase de la invención, R⁵ es fenilo, en el que dicho grupo fenilo está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y R¹², y R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a dos hidroxilo.

En una realización de la invención, R¹¹ es heterociclico (que está opcionalmente sustituido en el carbono o el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo y OR¹²). En una clase de la invención, R¹¹ es heterociclico (que está opcionalmente sustituido con uno a dos oxo o OR¹²) y R¹² es hidrógeno.

- 5 La referencia a las realizaciones preferidas expuestas anteriormente se pretende que incluya todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos, a menos que se indique lo contrario.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

- 5-(2,4-Difluorofenil)-2-{{6-(hidroximetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-(2-Fluorofenil)-2-{{6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 10 S-(2-Fluorofenil)-2-{{6-(1-hidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 2-{{5-(Hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}-5-feniltiofeno-3-carboxamida;
- 5-fenil-2-(piridin-2-ilamino)tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;
- 15 2-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(5-metilpiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(3-metilpiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;
- 20 2-[(3-fluoropiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(4-fluoropiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(4-cianopiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(3-cianopiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;
- 25 5-fenil-2-{{5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-fenil-2-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;
- 2-{{6-(hidroximetil)piridin-2-il]amino}-5-feniltiofeno-3-carboxamida;
- 5-fenil-2-{{3-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 30 5-fenil-2-{{6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 2-{{5-(metilsulfonil)piridin-2-il]amino}-5-feniltiofeno-3-carboxamida;
- 5-(2,5-diclorofenil)-2-{{6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
- 35 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-metoxipiridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(piridin-2-ilamino) tiofeno-3-carboxamida;
- 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-fluoropiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
- 40 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(4-fluoropiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(6-cianopiridin-2-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
- 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
- 45 5-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)pirazin-2-carboxilato de metilo;
- 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(metilsulfonil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(metilsulfonil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
- 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
- 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
- 45 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-fenilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
- 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-carboxilato de metilo;
- ácido 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-carboxílico;
- 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 50 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(hidroximetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-(3-piridinilamino)-3-tiofenocarboxamida;
- 5-(2-Fluorofenil)-2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
- 55 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
- 2-{{6-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il]amino}-5-(2-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida;
- 5-(2,5-diclorofenil)-2-{{6-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-(2,5-diclorofenil)-2-{{6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 60 5-(2,5-diclorofenil)-2-{{6-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 2-{{6-(azetidin-1-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-(2,5-diclorofenil)tiofeno-3-carboxamida;
- 2-{{6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-(2,4,6-trifluorofenil)tiofeno-3-carboxamida;
- 2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-(2,4,6-trifluorofenil)tiofeno-3-carboxamida;

5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino}-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 4-{{6-({3-(aminocarbonil)-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil}piperazin-1-carboxilato de
 5 metilo;
 5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{4-(methylsulfonil)piperazin-1-il]metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-[(1,1-dioxidotiomorpholin-4-il)metil]piridin-2-il]amino}-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1,1-dioxidotiomorpholin-4-il)fenil]-2-{{6-(morpholina-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-(4-piridin-4-ilfenil)tiofeno-3-carboxamida;
 10 2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-{{4-(1H-pirazol-1-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-terc-butilfenil)-2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 15 5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 [4-(4-(aminocarbonil)-5-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-2-tienil)fenil]carbamato de metilo;
 5-(4-cianofenil)-2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-{{4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-{{4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 20 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{(3R)-3-metilmorpholin-4-il)metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 25 5-(2,6-difluoro-4-morpholin-4-ilfenil)-2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-ciclopropilfenil)-2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-Fluorofenil)-2-{{6-{{4-hidroxipiperidin-1-il)metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 30 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{1,1-dioxidotiomorpholin-4-il)metil]piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-{{(1,1-dioxidotiomorpholin-4-il)metil]piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{(1,1-dioxidotiomorpholin-4-il)metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 35 5-(4-fluorofenil)-2-{{6-{{3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-fluorofenil)-2-{{6-{{3-hidroxiazetidin-1-il)metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-fluorofenil)-2-{{6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-clorofenil)-2-{{6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-clorofenil)-2-{{6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 40 2-{{6-{{2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil]amino}metil]piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{(2-morpholin-4-il-2-oxoetil)amino}metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 N-{{6-{{3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino}piridin-2-il]metil]glicinato de etilo;
 45 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]amino}metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 50 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino}metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino}metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{(2-dimetilamino)-2-oxoetil]amino}metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 55 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{(3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]amino}metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino}metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{(3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino}metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 60 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{(2-oxopirrolidin-3-il)amino}metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-{{(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)amino}metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 65 2-{{6-{{(2-dimetilamino)-2-oxoetil]metil]amino}metil]piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;

5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-[(1,3-tiazol-2-ilamino)metil]piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-[(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-Fluorofenil]-2-((6-[(metilamino)metil]piridin-2-il]amino) tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-((2-hidroxietil)amino)metil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida;
 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-((3-pirrolidinilamino)metil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida;
 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-(((4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amino)metil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida;
 2-((6-((3-azetidinilamino)-2-piridinil)amino)-5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-3-tiofeno-carboxamida;
 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-((2-hidroximetil)-1-piperidinil)metil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-((2-metilsulfonil)etil)amino]metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-((2S)-2-hidroxipropil)amino]metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)aminometil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino]metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-((6-[(2,6-dimetilmorpholin-4-il)metil]piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[[2-(2-hidroxietil)morpholin-4-il]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 1-{{[6-((3-aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino]piridin-2-il}metil}prolina;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-hidroxietil)amino]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-((1-hidroximetil)ciclopropil)amino]metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 (1-{{[6-((3-aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino]piridin-2-il}metil}piperidin-4-il)fosfonato de dietilo;
 2-[(6-((3-dimetilamino)piperidin-1-il)metil]piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-((1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amino]metil]piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-((3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il)metil]piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[[3-(hidroximetil)morpholin-4-il]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[[2-(2-hidroximetil)morpholin-4-il]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-((6-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)metil]piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 [2-((6-((3-aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino]piridin-2-il)metil]amino]etil]carbamato de terc-butilo;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil]piridin-2-il)amino) tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-((1-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metil]amino]metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3-oxociclopent-1-en-1-il)amino]metil]yridine-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3-oxociclohex-1-en-1-il)amino]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-Fluorofenil)-2-{{[6-((1-pirrolidin-1-iletil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida};
 5-(4-Fluorofenil)-2-{{[6-(1-pirrolidin-1-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(2-hidroxi-1-morpholin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;

2-({6-[1-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il}amino)-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-({6-[1-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il}amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[1-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 4-{1-[6-(3-aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]-2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de metilo;
 4-{1-[6-(3-aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]-2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de metilo;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[2-hidroxi-1-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[1-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(1S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(1R)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(1S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(1R)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-ilpropil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2-hidroxi-3-metil-1-morfolin-4-ilbutil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2-Fluorofenil)-2-{{6-(1-hidroxi-2-morfolin-4-iletil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[2-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 4-[[6-(3-aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il](hidroxi)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
 2-({6-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(hidroxi)metil]piridin-2-il}amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-({6-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(hidroxi)metil]piridin-2-il}amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 4-[[6-(3-aminocarbonil)-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il](hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
 2-{{6-(1,2-Dihidroxietil)piridin-2-il}amino}-5-(2-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-Clorofenil)-2-{{6-(1,2-dihidroxi-1-metiletil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-Clorofenil)-2-{{6-[(c/s)-1,2-dihidroxi-1-metilpropil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,5-diclorofenil)-2-{{6-(1,2-dihidroxietil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-(1,2-dihidroxietil)piridin-2-il}amino}-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-[(1S)-1,2-dihidroxi-1-metiletil]piridin-2-il}amino}-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-[(1R)-1,2-dihidroxi-1-metiletil]piridin-2-il}amino}-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-clorofenil)-2-{{6-[(frans)-1,2-dihidroxi-1-metilpropil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 3-C-[6-(3-Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]-1,5-anhidro-2-desoxipentilo;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((2-isopropilamino)-2-oxoetil)amino}metil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((2-hidroxietil)amino)-2-oxoetil}amino}metil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 {[6-(3-aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de bencilo;

{[6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil}(2-[2-(metilsulfonil)etil]amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo;
 {[6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil}{2-[2-hidroxi-2-metilpropil]amino}-2-oxoetil)carbamato de bencilo;
 5 {[6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil}{2-[{(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amino}-2-oxoetil}carbamato de bencilo;
 2-{(6-[{(2-[{(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amino]-2-oxoetil}amino)metil]piridin-2-il}amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 10 2-[{6-[{(2-[{(2-(dimetilfosforil)etil]amino)-2-oxoetil}amino]metil}piridin-2-il}amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[{6-[{(2-(Ciclopentilamino)-2-oxoetil}(metilsulfonil)amino]metil}piridin-2-il}amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 15 2-[{6-[{(2-(Ciclopentilamino)-2-oxoetil)(metil)amino]metil}piridin-2-il}amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[{6-[{(2-(Ciclopentilamino)-2-oxoetil)amino]metil}piridin-2-il}amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 20 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[{(2-oxopirrolidin-1-il)metil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[{(4R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il}metil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 25 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[{(4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il}metil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[{(4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il}metil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-ca
 rboxamida;
 30 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[{(3S)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il}metil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-ca
 rboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[{(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)metil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carbo
 xamida;
 35 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[{(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxami
 da;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[{(2-oxoimidazolidin-1-il)metil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 40 45 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[{(3-oxomorfolin-4-il)metil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[{(3-oxomorfolin-4-il)metil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,5- Diclorofenil)-2-{(6-(metoximetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[{(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)metil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamid
 a;
 5-(2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-{(6-{(2-oxo-2-((tetrahidro-3-furanilmethyl)amino)etoxi)metil}-2-piridinil)amino)-
 3-tiofenocarboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-{(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)metil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-
 carboxamida;
 5-[2,6-difluoro4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-{(2-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetoxi)metil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-
 carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-{(2-[{2-hidroxietil})(metil)amino]-2-oxoetoxi)metil}piridin-2-il]amino)
 tiofeno-3-carboxamida;
 50 55 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-{(2-[{2-hidroxietil})amino]-2-oxoetoxi)metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-
 carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-{(2-{(2-metoxietil)amino)-2-oxoetoxi)metil}-2-piridinil)amino)-3-
 tiofenocarboxamida;
 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-{(6-{(2-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)etoxi)metil)-2-piridinil)amino)-
 3-tiofenocarboxamida;
 60 65 2-{(6-{(2-ciclohexilmetil)amino)-2-oxoetoxi)metil}-2-piridinil)amino)-5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-3-
 tiofenocarboxamida;
 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-{(6-{(2-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)etoxi)metil)-2-piridinil)amino)-
 3-tiofenocarboxamida;
 2-{(6-{(2-dimetilamino)etil)amino)-2-oxoetoxi)metil}-2-piridinil)amino)-5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-3-
 tiofenocarboxamida;
 Metilcarbamato de [6-{(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il]metilo;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-{(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-
 carboxamida;

2-({6-[{2-Hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 S-[4-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-({6-[{2-Hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(3-Fluorooxetan-3-il)fenil]-2-({6-[{2-hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il}amino)-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[6-(1-ciano-1-metiletil)piridin-3-il]-2-({6-[{2-hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-({6-[{2-hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 10 2-({6-[{2-hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 2-({6-[{2-hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)-5-[4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-({6-[{2-hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)-5-[4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-({6-[{2-hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-({6-[{2-hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)-5-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 15 5-[4-[(acetilamino)metil]fenil]-2-({6-[{2-hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-2-({6-[{2-hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-2-({6-[{2-hidroxi-2-metilpropoxi}metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-hidroxietil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 20 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-metoxietil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 S-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-etoxyetil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-[(5-metilisoxazol-3-il)metoxi]etil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]etil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 25 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi]etil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]etil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 30 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-hidroxiciclopentil}oxi]metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 35 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-[(3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il]oxi}metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-[(3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il]oxi}metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 40 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]oxi}metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-[(1R,2S)-2-hidroxiciclohexil]oxi}metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 45 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-[(2S-2-hidroxipropil]oxi}metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-({6-[{(1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi]metil}piridin-2-il]amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{(tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi}metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 50 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{(piridin-4-il)metoxi}metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{(pirazin-2-il)metoxi}metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{(2-isopropoxietoxi)metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{(tetrahidrofurano-3-il)metoxi}metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 55 2-({6-[{2,2-difluoroetoxi}metil}piridin-2-il]amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{(3-fluoropiridin-2-il)metoxi}metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{(3-metilisoxazol-5-il)metoxi}metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 60 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi}metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-({6-[{(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi}metil}piridin-2-il]amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-({6-[{(ciclobutilmethoxi)metil}piridin-2-il]amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 65 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{(3,3,3-trifluoropropoxi)metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{(3-metoxi-3-metilbutoxi)metil}piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;

2-[(6-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metoxi]metil]piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;

5 2-[(6-[(2-(dimetilamino)etoxi]metil]piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-[(ciclopropilmetoxi]metil]piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-[(4-fluorobencil)oxi]metil]piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(hept-3-in-1-loxi)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(1,3-oxazol-2-ilmetoxi)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;

10 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(pirimidin-2-ilmetoxi)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-[(2-(2-Azaespiro[3,3]hept-2-il)etoxi]metil]piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(metoximetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-(Etoximetil)piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;

15 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-metoxietoxi)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;

20 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-(metsulfonil)etoxi]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)amino]-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;

25 6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piridin-2-carboxamida;
 6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(ciclopropilmelil)piridin-2-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;

30 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piridin-2-carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-carboxamida;

35 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;

40 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(morpholin-4-ilcarbonil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;

45 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilpiridin-2-carboxamida;

50 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-hidroxietil)piridin-2-carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-hidroxietil)piridin-2-carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metileth)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-fluoroprop-2-en-1-il)piridin-2-carboxamida;

55 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-hidroxietil)piridin-2-carboxamida;

60 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-((2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metil)-N-metilpiridin-2-carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-[(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil]piridin-2-carboxamida;

65 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-[(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil]piridin-2-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il)carbonil]piridin-2-il)amino]

tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{3-hidroxiazetidin-1-il}carbonil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-N-(2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{3-hidroxipirrolidin-1-il}carbonil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-
 carboxamida;
 6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-N,N-bis(2-hidroxietil)piridin-2-
 carboxamida;
 6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-N-[(1R)-2-hidroxi-metiletil]piridin-2-
 carboxamida;
 6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-N-[(2S)-2-hidroxi-propil]piridin-2-
 carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-
 carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[3-(hidroximetil)morfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-
 carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-
 carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-
 carboxamida;
 6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-N-(3-metiloxetan-3-il)metil]piridin-2-
 carboxamida;
 6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-N-(1,3-oxazol-2-il)metil]piridin-2-
 carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{2-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il}carbonil]piridin-2-il}amino) tiofeno-3-
 carboxamida;
 6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-N-metil-N-(pirazin-2-il)metil]piridin-2-
 carboxamida;
 6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]piridin-
 2-carboxamida;
 2-{{6-(5,6-Dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)carbonil}piridin-2-il}amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-
 carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-
 carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-
 carboxamida;
 6-({3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-N-metil-N-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]piridin-2-
 carboxamida;
 6-({3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-N-(oxetan-2-il)metil]piridin-2-
 carboxamida;
 2-[(6-{(Cianoacetil)amino}metil)piridin-2-il]amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-(1-Ciano-3-hidroxipropil)piridin-2-il}amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-(cianometil)piridin-2-il}amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-(cianometil)piridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-(1,2-Diamino-2-oxoetil)piridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 {2-amino-1-[6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]-2-oxoetil}
 carbamato de metilo;
 2-{{6-[1-(acetilamino)-2-amino-2-oxoetil]piridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-
 carboxamida;
 {[6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}carbamato de metilo;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(metilsulfonil)amino}metil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida;
 N-{{6-({3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}pirimidin-2-
 carboxamida;
 N-{{6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}-2-(hidroximetil)
 isonicotinamida;
 N-{{6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}-1,3-oxazol-5-
 carboxamida;
 N-{{6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}-1H-pirazol-5-
 carboxamida;
 N-{{6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}pirimidin-5-
 carboxamida;
 N-{{6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}-1-metil-1H-pirazol-
 5-carboxamida;
 N-{{6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}-1-metil-1H-pirazol-
 4-carboxamida;
 N-{{6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}-1-metil-1H-pirazol

-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2-hidroxi-2metilpropanoil)amino]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[6-{(3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}piridin-2-il]metil-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
 N-{[6-{(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}piridin-2-il]metil}-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;
 10 2-({6-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]piridin-2-il}amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-[2-amino-2-oxoetil]piridin-2-il}amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-clorofenil)-2-({6-[2-(metilamino)-2-oxoetil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-clorofenil)-2-({6-[2-oxo-2-(prop-2-in-1-ilamino)etil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-clorofenil)-2-[(6-{2-[(cianometil)amino]-2-oxoetil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 15 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-oxoetil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 20 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(3-hidroximetil)isotiazol-5-il]amino}-2-oxoetil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida;
 25 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]-2-oxoetil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[2-(metilamino)-1-morfolin-4-il-2-oxoetil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 [6-{(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}piridin-2-il](morfolin-4-il)acetato de metilo;
 30 2-{{6-[2-amino-1-morfolin-4-il-2-oxoetil]piridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[2-(dimetilamino)-1-morfolin-4-il-2-oxoetil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 35 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[1-hidroxi-2-(metilamino)-2-oxoetil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)piridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 40 2-{{6-(1-Ciano-1-metiletil)piridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-(1-cianoetil)piridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-(1-Cianociclopropil)piridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-(2-Amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)piridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{1,1-dimetil-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-oxoetil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 45 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 50 52-6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[(etilsulfonil)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-(terc-butilsulfonil)metil}piridin-2-il}amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(propilsulfonil)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(isobutilsulfonil)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(2-hidroxipropil)sulfonil]metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 55 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(4-hidroxibutil)sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(2-(metilamino)-2-oxoetil)sulfonil]metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 60 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2R,3S)-2-metiltetrahidrofurano-3-il}sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2S,3S)-2-metiltetrahidrofurano-3-il}sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 65 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(isopropilsulfonil)metil]piridin-2-il}amino}tiofen-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-[(etilsulfonil)metil] pirimidin-4-il}amino}tiofen-3-carboxamida;

5-[2,6-difluoro-4-(3-hidroxietan-3-il)fenil]-2-{{6-[(etilsulfonil)metil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(3-hidroxietan-3-il)fenil]-2-{{6-[(isopropilsulfonil)metil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(metilsulfonil)metil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(metilsulfonil)metil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(metilsulfonil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(metilsulfonil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2-hidroxietil)(metil)amino}piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-(4-morfolinil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida;
 5-(2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-(4-morfolinil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[3-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6'-(hidroximetil)-2,3'-bipiridin-6-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-(2,3'-bipiridin-6-ilamino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(1'-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-2,3'-bipiridin-6-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N,N-dimetilnicotinamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-metilnicotinamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-oxetan-3-ilnicotinamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 {4-[6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino]piridin-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il} acetato de etilo;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-6-metil-piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]metil}-6-metilpiridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]metil}-6-metilpiridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[(3-hidroxiazetidin-1-il)metil]-6-metilpiridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)metil]-6-metilpiridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-6-metilpiridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-metil-5-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(hidroximetil)-6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-2-(morpholin-4-ilmetil)nicotinamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-metilpiridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{5-[(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-metilpiridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[(2-metoxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-metilpiridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[(2-metoxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-metilpiridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-metil-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-metilpiridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-metil-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((5-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-6-metilpiridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((5-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]-6-metilpiridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;

5 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-metil-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((5-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]-6-metilpiridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-metil-5-{[2-(3-oxomorfolin-4-il)etoxi]metil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;

10 2-({5-[(Azetidin-3-iloxy)metil]-6-metilpiridin-2-il}amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 15 4-{{6-({3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il}metil}morfolina-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(1-fluoro-2-morfolin-4-iletil)piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2-metoxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2-fluoro-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2-fluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;

20 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il}amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-metilpiridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{5-(1-Hidroxi-1-metiletil)-6-metilpiridin-2-il}amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 25 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(1-hidroxietil)-6-metilpiridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(1-hidroxietil) p6-metilpiridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{5-(1-hidroxietil)-6-metilpiridin-2-il}amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-metoxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(1-metoxietil)-6-metilpiridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-Cloro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il}amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;

30 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-fluoro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-fluoro-5-(metilsulfonil)piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-6-fluoro-piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 {{6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-2-metilpiridin-3-il}metil}carbamato de metilo;

35 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-metoxipiridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(hidroximetil)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;

40 2-{{5-Ciano-6-metilpiridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{5-(Acetilamino)-6-metilpiridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-metil-5-[(metilsulfonil)amino]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{5-[bis(Metilsulfonil)amino]-6-metilpiridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;

45 2-{{5-[(Ciclopropilmetil)amino]-6-metilpiridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-6-metilpiridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;

50 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 Dimetilfosfinito de [6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metilo;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(4-metil-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;

55 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(4-metil-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 {{6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il}metil}metilfosfinito de metilo;
 1-{{6-({3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il}metil}-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

60 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-([4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil)piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-([4-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil)piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-([4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil)piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;

65 5-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-2-{{6-([4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil)piridin-2-il}amino)tiofeno-

3-carboxamida;
 2-[6-{{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]-5-(4-morfolin-4-ilfenil)tiofeno-3-carboxamida;
 5 2-[6-{{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]-5-(4-piridin-4-ilfenil)tiofeno-3-carboxamida;
 2-[6-{{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 10 2-[6-{{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]-5-(4-hidroxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
 2-[6-{{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]-5-(2-hidroxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2-aminofenil)-2-[6-{{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 15 2-[6-{{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]-5-[6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[6-{{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]-5-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,4'- bipiridin-5-il)-2-[6-{{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 15 1-{{6-{{3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo;
 1-{{6-{{3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 20 1-{{6-{{3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}piridin-2-il]metil}-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 25 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{4-[(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{4-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 30 1-{{6-{{3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}piridin-2-il]metil}-N,N-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 1-{{6-{{3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}piridin-2-il]metil}-N-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 35 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[6-{{4-(Aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 1-{{6-{{3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}piridin-2-il]metil}-N-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida;
 40 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{5-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[2-hidroxi-1-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 45 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-clorofenil]-2-[6-{{1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{1H-pirazol-1-ilmetil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{1H-imidazol-1-ilmetil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[5-{{1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 50 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[5-{{2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{6-metil-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 55 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{4-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 60 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[fluoro(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-{{1-hidroxi-1-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 65 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[hidroxi(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]piridin-2-il}amino) tiofeno-3-carboxamida;

5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{hidroxi[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[1-hidroxi-1-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5 2-({6-[1-(2-Amino-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il](hidroxi)metil}piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-({6-[1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-1H-1,2,3-triazol-4-il](hidroxi)metil}piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 10 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[1-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 15 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 20 15 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[1-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[1-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 25 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[1-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[2-metil-2H-tetrazol-5-il]metil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 30 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[1-metil-1H-tetrazol-5-il]metil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-({6-[5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}piridin-2-il)amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 35 25 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-terc-butilfenil)-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 30 5-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1-hidroxietil)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 35 30 5-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(hidroximetil)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)-5-(6-morpholin-4-il)piridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 40 35 5-[4-(3-hidroxietan-3-il)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(3-fluorooxetan-3-il)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-cianofenil)-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)-5-[4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(morpholin-4-il)metil]fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 45 40 5-[4-(morpholin-4-il)carbonil]fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-{{4-[(acetilamino)metil]fenil}-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{2-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]pirimidin-4-il}amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 45 50 5-[4-[(1S)-1-Hidroxietil]fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-{{4-[(1R)-1-hidroxietil]fenil}-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-[(3-fluorometil)morpholin-4-il]metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-(hidroximetil)pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 50 55 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-(fluorometil)pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 Metilcarbamato de [4-{{3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}pirimidin-2-il]metilo;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 55 60 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino}metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino}metil}pirimidin-3-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-((2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 65 65 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-[(4-trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(2-Cianopirimidin-4-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;

5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-((2-ciclopropilpirimidin-4-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-[(dimetilamino)sulfonil]amino)pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-
 5 carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-[(2-hidroxietil)morfolin-4-il]metil)pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-
 10 carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(1-hidroxi-1-metiletil) piridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(1-hidroxi-1-metiletil) piridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-1-hidroxi-1-metiletil) piridazin-3-il)amino]-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 15 2-[(6-cianopiridazin-3-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6- aminopiridazin-3-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(1H- imidazol-1-il) piridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il]piridazin-3-il)amino)tiofeno-3-
 20 carboxamida;
 2-[(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il) piridazin-3-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)piridazin-3-il)amino]tiofeno-3-
 25 carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(1H-pirazol-5-il) piridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(1H-pirazol-5-il) piridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]-2-[(2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 25 [3-({3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]acetato de
 metilo;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)amino]tiofeno-3- carboxamida;
 2-[(6-Morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino)-5-piridin-3-iltiofeno-3-carboxamida;
 5-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-2-[(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 30 5-(6-aminopiridin-3-il)-2-[(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]-5-piridin-4-iltiofeno-3-carboxamida;
 5-(2-aminopirimidin-5-il)-2-[(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]-5-pirimidin-5-iltiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]-5-(2-piperazin-1-ilpiridin-4-il)tiofeno-3-carboxamida;
 35 2-[(6-(2-Hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il)amino]-5-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il)amino]-5-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-(2-Hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il)amino]-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-{4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}metil)piridin-2-il]amino]-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-
 40 carboxamida;
 2-[(6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il)amino]-5-(4-morfolin-4-ilfenil)tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il)amino]-5-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-[(1R o S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il)amino]-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-[(1R o S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il)amino]-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-[(1R o S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il)amino]-5-(4-morfolin-4-ilfenil)tiofeno-3-carboxamida;
 45 2-[(6-[(1R o S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il)amino]-5-(4-morfolin-4-ilfenil)tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-(Morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-[(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-etinil-2-[(2-(morfolin-4-ilmetil)pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 Pivalato de [4-(4-(aminocarbonil)-5-[(2-(morfolin-4-ilmetil)pirimidin-4-il)amino]-2-tienil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metilo;
 50 2-[(2-(morfolin-4-ilmetil)pirimidin-4-il)amino]-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(2-(morfolin-4-ilmetil)pirimidin-4-il)amino]-5-1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-[(2-(morfolin-4-ilmetil)pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(2-(Morfolin-4-ilmetil)pirimidin-4-il)amino]-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 55 5-(2,4-difluorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-fluorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(3-fluorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2-fluorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,3-difluorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 60 5-(2-clorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,5-diclorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(3-clorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]-5-[3-(trifluorometil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 65 2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(5-cloro-2-fluorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;

- 5-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(3,4-diclorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,5-difluorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;

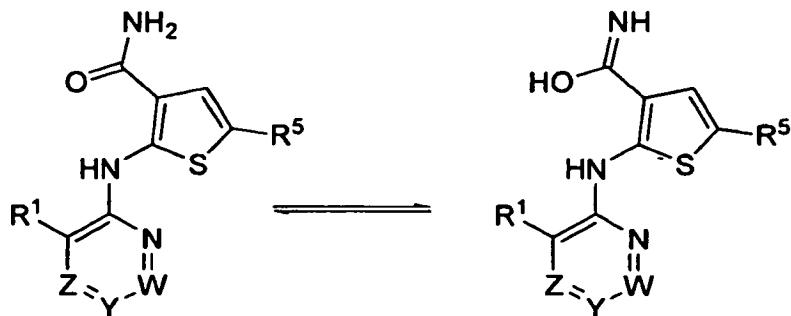
o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos.

También se incluyen dentro del alcance de la presente invención una composición farmacéutica que está comprendida de un compuesto de Fórmula I como se ha descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 También se contempla que la invención abarque una composición farmacéutica que está comprendida de un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos específicamente en la presente solicitud. Estos y otros aspectos de la invención podrán comprenderse mejor a partir de las enseñanzas contenidas en el presente documento.

15 Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe en: E.L. Eliel y S.H. Wilen, Stereochemistry of carbon Compounds, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y aparecen en forma de racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales, incluyéndose todos los isómeros posibles y mezclas de los mismos, incluyendo isómeros ópticos y todos estos estereoisómeros en la presente invención.

20 Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros y se pretende que ambas formas tautoméricas estén abarcadas por el alcance de la presente invención, incluso si únicamente se represente una estructura tautomérica. Por ejemplo, lo siguiente está dentro del alcance de la presente invención:



Muchos grupos heteroarilo, tales como imidazoles, existen en forma de una mezcla de tautómeros 1H/2H. Las formas tautoméricas de estos restos heteroarilo también están dentro del alcance de la presente invención.

25 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R¹¹, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada aparición es independiente de cualquier otra aparición. También, se permiten combinaciones de sustituyentes y variables, sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Las líneas dibujadas en los sistemas de anillo a partir de sustituyentes representan que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos sustituibles en el anillo. Si el sistema de anillo es bicíclico, se pretende que el enlace esté unido a cualquiera de los átomos adecuados en ambos anillos del resto bicíclico.

30 Un experto en la materia comprende que uno o más átomos de silicio (Si) se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención en lugar de uno o más átomos de carbono para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que se pueden sintetizar fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Carbono y silicio difieren en su radio covalente lo cual conduce a diferencias en la distancia de enlace y la disposición estérica cuando se comparan enlaces de elemento C y elemento Si análogos.

35 Estas diferencias conducen a cambios sutiles en el tamaño y la forma de compuestos que contienen silicio cuando se comparan con carbono. Un experto en la materia comprendería que las diferencias en tamaño y forma pueden conducir a cambios sutiles o dramáticos en la potencia, solubilidad, carencia de actividad fuera de diana, propiedades de empaquetamiento y así sucesivamente (Diass, J. O. y col. Organometallics (2006) 5: 1188-1198; Showell, G. A. y col. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006) 16: 2555-2558).

40 Se entiende que un experto en la materia puede seleccionar sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente por técnicas conocidas en la técnica, así como aquellos métodos expuestos más adelante, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está a su vez sustituido con más de un grupo, se entiende que estos grupos múltiples pueden estar en el mismo carbono o en átomos de carbono diferentes, siempre y cuando resulte una estructura estable. La expresión "opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes" debe considerarse equivalente a la frase "opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente" y en dichos casos, la realización preferida tendrá de cero a cuatro sustituyentes, y la realización más preferida tendrá de cero a tres

sustituyentes.

Como se usa en la presente memoria, "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos de cadena lineal y ramificada saturados que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₁-C₁₀, como en "alquilo (C₁-C₁₀)" se define para que incluya 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo (C₁-C₁₀)" incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etcétera.

El término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido anteriormente, a menos que se indique otra cosa, que está sustituido con uno a cinco, preferentemente uno a tres halógenos. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación trifluorometilo, dicloroetilo y similares.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, lineal o ramificado, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos 1 doble enlace carbono a carbono. Preferentemente está presente 1 doble enlace carbono a carbono y pueden presentarse hasta 4 dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. Por lo tanto, "alquenilo C₂-C₆" se refiere a un radical alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo. Como se ha descrito anteriormente con respecto a alquilo, la porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquenilo puede contener dobles enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alquenilo sustituido.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, lineal o ramificado, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, y al menos 1 triple enlace carbono a carbono. Preferentemente, está presente 1 triple enlace carbono a carbono. Por lo tanto, "alquinilo C₂-C₆" se refiere a un radical alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo y similares. Como se ha descrito anteriormente con respecto a alquilo, la porción lineal o ramificada del grupo alquinilo puede estar sustituida si se indica un grupo alquinilo sustituido.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, etcétera.

"Alcoxi" representa un grupo alquilo cíclico o no cíclico del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por tanto, "alcoxi" abarca las definiciones de alquilo y cicloalquilo anteriores.

Como se usa en la presente memoria, "arilo" pretende indicar cualquier anillo de carbono, monocíclico o bicíclico estables, de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo. En casos en los que el sustituyente arilo es bicíclico y un anillo es no aromático, se entiende que la unión es mediante el anillo aromático.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, representa un anillo, monocíclico o bicíclico, estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen, pero sin limitación: acridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidroquinolina. Como con la definición de heterociclo posterior, también debe entenderse que "heteroarilo" incluye el derivado N-óxido de cualquier heteroarilo que contenga nitrógeno. En casos en los que el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo no es aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es mediante el anillo aromático o mediante el anillo que contiene el heteroátomo, respectivamente. Dichos restos heteroarilo incluyen, pero sin limitación: 2-benzoimidazolilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, 4-isoquinolinilo, dihidroimidazopirazinilo y dihidrooxozolopiridinilo.

El término "heterociclo" o "heterociclilo", como se usa en el presente documento, pretende indicar un heterociclo, aromático o no aromático, de 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, e incluye miembros bicíclicos. Por tanto, "heterociclilo" incluye los heteroarilos mencionados anteriormente, así como análogos dihidro y tetrahidro de los mismos. Los ejemplos adicionales de "heterociclilo" incluyen, pero sin limitación, los siguientes: azabiciclohexilo, azafosfinilo, azaespiroheptilo, benzoimidazolilo, benzoimidazololilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, dioxidotiomorfolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolino, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropirano, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidrosotiazolilo, dihidroxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihydroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidinilo,

metilenodioxibenzoílo, oxadiazzaespirodecilo, tetrahidrofuranoílo y tetrahidrotienilo, y *N*-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente heterocíclico puede suceder mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo.

Como se aprecia por los expertos en la materia, "halo" o "halógeno", como se usan en el presente documento, pretenden incluir cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) y yodo (I).

- 5 Se incluye en la presente invención la forma libre de compuestos de la presente invención, así como las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos. Algunos de los compuestos específicos aislados ilustrados en el presente documento son las sales protonadas de compuestos amina. La expresión "forma libre" se refiere los compuestos de amina no en forma de sal. Las sales farmacéuticamente aceptables abarcadas no solo incluyen las sales aisladas ilustradas para los compuestos específicos descritos en el presente documento, sino
10 también todas las sales farmacéuticamente aceptables típicas de la forma libre de los compuestos de la presente invención. La forma libre de los compuestos de sal específica descritos puede aislarse usando técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, la forma libre puede regenerarse tratando la sal con una solución acuosa diluida de base, tal como NaOH acuoso diluido, carbonato potásico, amoniaco y bicarbonato potásico. Las formas libres pueden diferir de sus formas de sal respectivas un poco en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares,
15 pero las sales de ácidos y bases son, por lo demás, equivalentes farmacéuticamente a sus formas libres respectivas para los propósitos de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de los compuestos de la presente invención que contengan un resto ácido o básico por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, las sales de los compuestos básicos se preparan por cromatografía de intercambio iónico o haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas, o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico que forma la sal deseada, en un disolvente adecuado o diversas combinaciones de disolventes. De forma análoga, las sales de los compuestos ácidos se forman por reacciones con la base inorgánica y orgánica adecuada.

Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de la presente invención según se forman haciendo reaccionar un compuesto básico de la presente invención con un ácido inorgánico y orgánico. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfánlico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetónico, trifluoroacético (TFA) y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refieren a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que aparecen de forma natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina tripripilamina, trometamina y similares.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales típicas farmacéuticamente aceptables se describe con mayor detalle por Berg y col., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977: 66: 1-19.

45 También cabe señalar que los compuestos de la presente invención son sales potencialmente internas o zwitteriones, puesto que en condiciones fisiológicas, un resto ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica puede después desequilibrarse internamente frente a la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como una átomo de nitrógeno cuaternario.

Utilidad

50 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de JAK 1, JAK2, JAK 3, TYK2 y PDK1 y por lo tanto son útiles para tratar o prevenir trastornos mieloproliferativos o cánceres en mamíferos, preferentemente seres humanos.

Una realización de la invención proporciona un uso para inhibir tirosina quinasa JAK1, que comprende el uso de cualquiera de los compuestos o cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

55 Una realización de la invención proporciona un uso para inhibir tirosina quinasa JAK2, que comprende el uso de cualquiera de los compuestos o cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Una realización de la invención proporciona un uso para inhibir tirosina quinasa JAK2 de tipo silvestre o mutante, que

comprende el uso de cualquiera de los compuestos o cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Una realización de la invención proporciona un uso para inhibir tirosina quinasa JAK2V617F, que comprende el uso de cualquiera de los compuestos o cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

- 5 Los compuestos, composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento se consideran particularmente útiles para el tratamiento de trastorno o trastornos mieloproliferativos. Los trastornos mieloproliferativos que se pueden tratar incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica (LMMC), síndrome hipereosinofílico (SHE), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) y mastocitosis sistémica (MS).
- 10 Se conoce en la bibliografía que los inhibidores de JAK2 son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos mieloproliferativos. Véase, por ejemplo, Tefferi, A. y Gilliland, D. G. Mayo Clin. Proc. 80 (7): 947-958 (2005); Fernandez- Luna, J. L. y col. Haematologica 83 (2): 97-98 (1998); Harrison, C. N. Br. J Haematol. 130 (2): 153-165 (2005); Leukemia (2005) 19, 1843-1844; y Tefferi, A. y Barbui, T. Mayo Clin. Proc. 80 (9): 1220-1232 (2005).
- 15 Los compuestos, las composiciones y los procedimientos proporcionados en el presente documento también se consideran útiles para el tratamiento de cáncer. Los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen, pero sin limitación: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, 20 mesotelioma; Gastrointestinal: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomirosarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomirosarcoma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoideos, vipoma), de intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoideos, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), de intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma), de colon, colorrectal, rectal; Tracto 25 genitourinario: de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), de vejiga y de uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma), de testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma 30 hepatocelular, hemangioma; Óseo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células de retículo), mieloma múltiple, cordoma de células tumorales gigantes malignas, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condromblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), de meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), de cerebro (astrocitoma, méduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendrogioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: de útero (carcinoma endometrial), de cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical premaligna), de ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado]), tumores de células de granulosa- tecal, tumores de células de Sertoli- Leydig, 35 disgerminoma, teratoma maligno), de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rhabdomiosarcoma embrionario), de trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sanguíneo (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no 40 Hodgkin [linfoma maligno]; De piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma; y de Glándulas adrenales: neuroblastoma. Por tanto, el término "célula cancerosa" como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.
- 45 Los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención también pueden ser útiles para tratar las siguientes patologías: queloides y psoriasis.
- 50 Los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen, pero sin limitación: mamario, de próstata, de colon, colorrectal, de pulmón, de cerebro, testicular, de estómago, de páncreas, de piel, de intestino delgado, de intestino grueso, de garganta, de cabeza y cuello, oral, de hueso, de hígado, de vejiga, de riñón, de tiroides y sanguíneo.

Los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen: mamario, de próstata, de colon, ovárico, colorrectal y de pulmón (de células no pequeñas de pulmón).

Los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen: mamario, de colon, colorrectal y de pulmón.

5 Los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen: linfoma y leucemia.

Los compuestos de la presente invención también son inhibidores de la actividad de PDK1 y son por tanto útiles en el tratamiento de cáncer, en particular cánceres asociados con la actividad desregulada de la ruta PTEN/PI3K incluyendo, pero sin limitación mutaciones de pérdida de función de PTEN y mutaciones de ganancia de función de tirosina quinasa. Tales cánceres incluyen, pero sin limitación, cáncer ovárico, pancreático, mamario y de próstata, así como también cánceres (incluyendo glioblastoma) en los que el supresor tumoral PTEN está mutado. Véase, Feldman, Richard I., y col., "Novel Small Molecule Inhibitors of 3- Phosphoinositide- dependent Kinase- 1," *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 280, Nº 20, Ejemplar del 20 de Mayo, págs. 19867-19874, 2005.

15 La señalización de PDK1 regula etapas críticas múltiples en la angiogénesis. Véase Mora, Alfonso y col., "PDK1, the master regulator of AGC kinase signal transduction," *Seminars in Cell & Developmental Biology* 15 (2004) 161-170. La utilidad de inhibidores de angiogénesis en el tratamiento de cáncer se conoce en la bibliografía, véase J. Rak y col. *Cancer Research*, 55: 4575-4580, 1995 y Dredge y col., *Expert Opin. Biol. Ther.* (2002) 2 (8): 953-966, por ejemplo. El papel de la angiogénesis en el cáncer se ha demostrado en numerosos tipos de cáncer y tejidos: carcinoma mamario (G. Gasparini y A. L. Harris, *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13: 765-782; M. Toi y col., *Japón. J. Cancer Res.*, 1994, 85: 1045-1049); carcinomas de vejiga (A. J. Dickinson y col., *Br. J. Urol.*, 1994, 74: 762-766); carcinomas de colon (L. M. Ellis y col., *Surgery*, 1996, 120 (5): 871-878); y tumores de la cavidad oral (J. K. Williams y col., *Am J. Surg.*, 1994, 168: 373-380). Otros cánceres incluyen tumores avanzados, leucemia de células vellosas, melanoma, de cabeza y cuello avanzado, de células renales metastásico, linfoma no Hodgkin, mamario metastásico, adenocarcinoma mamario, melanoma avanzado, pancreático, gástrico, glioblastoma, de pulmón, ovárico, de células no pequeñas de pulmón, de próstata, de células pequeñas de pulmón, carcinoma de células renales, diversos tumores sólidos, mieloma múltiple, de próstata metastásico, glioma maligno, cáncer renal, linfoma, enfermedad metastásica refractaria, mieloma múltiple refractario, cáncer cervical, sarcoma de Kaposi, glioma anaplásico recurrente y cáncer de colon metastásico (Dredge y col., *Expert Opin. Biol. Ther.* (2002) 2 (8): 953-966). Por tanto, los inhibidores de PDK1 divulgados en la presente solicitud también son útiles en el tratamiento de estos cánceres relacionados con angiogénesis.

20 30 Los tumores que han sufrido neovascularización muestran un potencial aumentado de metástasis. De hecho, la angiogénesis es esencial para el crecimiento tumoral y la metástasis (S. P. Cunningham, y col., *Can. Research*, 61: 3206-3211 (2001)). Los inhibidores de PDK1 divulgados en la presente solicitud por lo tanto también son útiles para prevenir o reducir la metástasis de células tumorales.

25 35 Dentro del alcance de la invención se incluye además un uso para tratar o prevenir una enfermedad en la cual está implicada la angiogénesis, que comprende el uso de un compuesto de la presente invención. Las enfermedades neovasculares oculares son un ejemplo de afecciones en las que gran parte del daño de tejido resultante se puede atribuir a la infiltración aberrante de vasos sanguíneos en el ojo (véase el documento WO 00/30651, publicado el 2 de Junio de 2000). La infiltración indeseable se puede desencadenar por retinopatía isquémica, tal como la que se produce como resultado a partir de retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusiones de vena retiniana, etc. o por enfermedades degenerativas, tales como la neovascularización coroidea observada en degeneración macular relacionada con la edad. La inhibición del crecimiento de los vasos sanguíneos mediante la administración de los presentes compuestos por lo tanto prevendría la infiltración de vasos sanguíneos y previene o trata enfermedades en las cuales está implicada la angiogénesis, tales como enfermedades oculares como vascularización retiniana, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y similares.

40 45 Dentro del alcance de la invención se incluye además un uso para tratar o prevenir una enfermedad no maligna en la cual está implicada la angiogénesis, incluyendo pero sin limitación: enfermedad ocular (tal como, vascularización retiniana, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad), aterosclerosis, artritis, psoriasis, obesidad y enfermedad de Alzheimer (Dredge y col., *Expert Opin. Biol. Ther.* (2002) 2 (8): 953-966). En otra realización, un uso de tratamiento o prevención de una enfermedad en la cual la angiogénesis está implicada incluye: enfermedades oculares (tales como, vascularización retiniana, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad), aterosclerosis, artritis y psoriasis.

50 Se incluye además dentro del alcance de la invención un uso para tratar trastornos hiperproliferativos tales como reestenosis, inflamación, enfermedades autoinmunes y alergia/asma.

55 Dentro del alcance de la presente invención se incluye además el uso de los presentes compuestos para revestir endoprótesis vasculares y por lo tanto el uso de los presentes compuestos en endoprótesis vasculares revestidas para el tratamiento y/o prevención de reestenosis (documento WO03/032809).

Dentro del alcance de la presente invención se incluye además el uso de los presentes compuestos para el tratamiento y/o prevención de osteoartritis (documento WO03/035048).

Dentro del alcance de la invención se incluye además un uso para tratar hipoinsulinismo.

Una realización de la invención proporciona un uso para inhibir tirosina quinasa JAK3, que comprende uso de cualquiera de los compuestos o cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Una realización de la invención proporciona un uso para inhibir tirosina quinasa TYK2, que comprende uso de cualquiera de los compuestos o cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Ilustrando la invención se encuentra el uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de osteoporosis en un mamífero que lo necesita. Ilustrando aún más la invención se encuentra el uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de: pérdida ósea, resorción ósea, fracturas óseas, enfermedad ósea metastásica y/o trastornos relacionados con el funcionamiento de catepsina.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, incluyendo seres humanos, en solitario o en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos se pueden administrar por vía oral o por vía parenteral, incluyendo las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la preparación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no revestidos o los mismos se pueden revestir mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retardar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y de esa manera proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material de enmascaramiento del sabor soluble en agua tal como hidroxipropilmelcelulosa o hidroxipropilcelulosa o un material de retardo de tiempo tal como etilcelulosa, acetato butirato de celulosa.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con un vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes de dispersión o agentes humectantes pueden ser fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina o productos de la condensación de un óxido de alquíleno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno-oxicetanol o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartato.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente y los agentes saporíferos se pueden añadir para proporcionar una preparación oral apetitosa. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ilustran

mediante aquellos que ya se han mencionado anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes, también pueden estar presentes. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de una emulsión de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán de polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saporíferos, conservantes y antioxidantes.

10 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, agentes saporíferos y colorantes y antioxidantes.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica.

20 La preparación inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite-en-agua inyectable estéril en la que el ingrediente activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede disolver en primer lugar en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La solución oleosa después se introduce en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

25 Las soluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir en el torrente sanguíneo de un paciente mediante inyección de bolo local. Como alternativa, puede ser provechoso administrar la solución o microemulsión en una forma tal que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuesto. Con el fin de mantener dicha concentración constante, se puede usar un dispositivo de administración intravenosa continuo. Un ejemplo de un dispositivo de este tipo es la bomba intravenosa Deltec CADD- PLUS™ modelo 5400.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1-3-butanodiol. Adicionalmente, de forma convencional se emplean aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Con este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

35 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicos de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

40 Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. (Con los fines de la presente solicitud, la administración tópica incluirá enjuagues bucales y gargarismos).

45 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales y dispositivos de administración adecuados o a través de vías transdérmicas, usando aquellas formas de parches de piel transdérmicos bien conocidas por los expertos en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis, por supuesto, será continua en lugar de intermitente a través de todo el régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar como un supositorio empleando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicos de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

50 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposoma tal como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

55 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida fenol,

polihidroxietilaspartamida fenol o polietilenoóxido polilisina sustituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidrobutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o antípaticos de hidrogeles.

Cuando una composición de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto humano, la dosis diaria normalmente estará determinada por el médico tratante y la dosis variará generalmente de acuerdo con la edad, peso y respuesta del paciente individual, así como también la gravedad de los síntomas del paciente.

En una realización, una cantidad adecuada de un inhibidor de JAK2 se administra a un mamífero que se somete a tratamiento para cáncer. La administración se produce en una cantidad de inhibidor de entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal por día o entre 0,5 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal por día. Otra dosis terapéutica que comprende la presente composición incluye desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1000 mg de inhibidor de JAK2. En otra realización, la dosis comprende desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg de inhibidor de JAK2.

Los presentes compuestos también son útiles en combinación con agentes terapéuticos, quimioterapéuticos y anticáncer. Las composiciones de los compuestos divulgados actualmente con agentes terapéuticos, quimioterapéuticos y anticáncer están dentro del alcance de la invención. Los ejemplos de tales agentes se pueden encontrar en Cancer Principles and Practice of Oncology por V. T. Devita y S. Hellman (editores), 6^a edición (15 de Febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la materia será capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles en base a las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Tales agentes incluyen los siguientes: moduladores de receptor de estrógeno, moduladores de receptor de andrógeno, moduladores de receptor retinoide, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de angiogénesis, inhibidores de VIH proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de proliferación celular y señalización de supervivencia, bifosfonatos, inhibidores de aromatasa, ARNt terapéuticos, inhibidores de γ-secretasa, agentes que interfieren con tirosina quinasas receptoras (TKR) y agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular. Los presentes compuestos son particularmente útiles cuando se administran junto con terapia de radiación.

“Moduladores de receptor de estrógeno” se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores de receptor de estrógeno incluyen, pero sin limitación, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'- dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil- hidrazina y SH646.

“Moduladores de receptor de andrógeno” se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores de receptor de andrógeno incluyen finasterida y otros inhibidores de 5α-reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

“Moduladores de receptor retinoide” se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de tales moduladores del receptor retinoide incluyen bexaroteno, tretinoina, ácido 13- cis- retinoico, ácido 9- cis- retinoico, α- difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'- hidroxifenil) retinamida y N-4-carboxifenil retinamida.

“Agentes citotóxicos/citostáticos” se refiere a compuestos que provocan la muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente interfiriendo directamente con el funcionamiento de la célula o inhiben o interfieren con la miosis celular, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercalantes, compuestos activables por hipoxia, agentes inhibidores de microtúbulos/estabilizantes de microtúbulos, inhibidores de quinesinas mitóticas, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de quinasas implicadas en la progresión mitótica, inhibidores de quinasas implicadas en el factor de crecimiento y rutas de transducción de señal de citoquinas, antimetabolitos, modificadores de respuesta biológica, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, factores del crecimiento hematopoyético, agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteosoma, inhibidores de ubiquitina ligasa e inhibidores de aurora quinasa.

Los ejemplos de agentes citotóxicos/citostáticos incluyen, pero sin limitación, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, ionidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfan, trofosfamida, nimustina, cloruro de dicrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profirofomicina, cisplatino, irofulven, dexifosfamida, cis-aminadicloro (2-metil-piridina) platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano- 1,6-diamina)-mu-[diamina (cloro) platino (II)] bis [diamina (cloro) platino (II)], diaricidinilespermina, trióxido arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-desamino-3'- morfolino-13-deoxo-10-hidroxicarmínomicina, anamicina, galarrubicina, elinafida, MEN 10755, 4-demetoxy-3-deamino-3-aciridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase el documento WO 00/50032), inhibidores de quinasa Raf (tales como Bay43-9006) e inhibidores de mTOR (tales como CCI- 779 de Wyeth).

Un ejemplo de un compuesto activable por hipoxia es tirapazamina.

Los ejemplos de inhibidores de proteasoma incluyen pero sin limitación lactacistina y MLN- 341 (Velcade).

Los ejemplos de agentes inhibidores de microtúbulos/estabilizantes de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3', 4'-didehidro-4'-deoxi-8'-norvincaleucoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS 184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil) benceno sulfonamida, anhidrovinblastina, N, N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258, las epotilonas (véase por ejemplo las Patentes de Estados Unidos Nº 6.284.781 y 6.288.237) y BMS 188797. En una realización las epotilonas no están incluidas en los agentes inhibidores de microtúbulos/estabilizantes de microtúbulos.

Algunos ejemplos de inhibidores de topoisomerasa son topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencildenocarbofuranosido, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazol [3,4,5-k] acridina-2-(6H) propanamina, 1-amino-9-etyl-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H, 12H-benzo [de] pirano [3', 4': b, 7]-indolicino [1,2b] quinolina-10,13 (9H, 15H) diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-[20S] camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-deoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido [4,3-b] carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a, 9-hexahidrofuro (3',4': 6,7) nafto (2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilenodioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo [c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoethyl)amino] benzo [g] isoguinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxietilaminometil)-6H-pirazol [4,5,1-de] acridin-6-ona, N-[1-(2-dietilamino) etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanteno-4-ilmetil] formamida, N-(2-(dimetilamino) etil) acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino) etil] amino]-3-hidroxi-7H-indeno [2,1-c] quinolin-7-ona y dimesna.

Ejemplos de inhibidores de quinesinas mitóticas y en particular la quinesina mitótica humana KSP, se describen en las Publicaciones WO03/039460, WO03/050064, WO03/050122, WO03/049527, WO03/049679, WO03/049678, WO04/039774, WO03/079973, WO03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO04/037171, WO04/058148, WO04/058700, WO04/126699, WO05/018638, WO05/019206, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776. En una realización los inhibidores de quinesinas mitóticas incluyen, pero sin limitación inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP- E, inhibidores de MCAK e inhibidores de Rab6-KIFL.

Los ejemplos de "inhibidores de histona desacetilasa" incluyen, pero sin limitación, SAHA, TSA, oxamflatina, PXD101, MG98 y scriptaid. Se puede encontrar una referencia adicional a los inhibidores de histona desacetilasa en el siguiente manuscrito: Miller, T. A. y col. J. Med. Chem. 46 (24): 5097-5116 (2003).

Los "inhibidores de quinasas implicadas en progresión mitótica" incluyen, pero sin limitación, inhibidores de aurora quinasa, inhibidores de quinasas similares a Polo (PLK; en particular inhibidores de PLK1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub- R1. Un ejemplo de un "inhibidor de aurora quinasa" es VX- 680.

Los "Agentes antiproliferativos" incluyen oligonucleótidos de ARN antisentido y ADN tales como G3139, ODN698, RVASK-RAS, GEM231 e INX3001 y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabina ocfosfato, fosteabina sodio hidrato, raltitrexed, palitixtrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-deoxi-2'-metilidenocitidina, 2'-fluorometíleno-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-deoxi-4-[N2-[2(E), 4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil] adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino [5,4-b] [1,4] tiacin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetyl-8-(carbamoloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo (7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, dexamoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-deoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino furanosil citosina, 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona y trastuzumab.

Los ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpo monoclonal incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o isótopos radiactivos unidos a un anticuerpo monoclonal específico de células de cáncer o específico de célula diana. Los ejemplos incluyen Bexxar.

"Inhibidores de HMG-CoA reductasa" se refiere a inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen pero sin limitación lovastatina (MEVACOR®; véanse Patentes de Estados Unidos Nº 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse Patentes de Estados Unidos Nº 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse Patentes de Estados Unidos Nº 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse Patentes de Estados Unidos Nº 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896), atorvastatina (LIPITOR®; véanse Patentes de Estados Unidos Nº 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952) y cerivastatina (también conocida como rivastatina y BAYCHOL®; véase Patente de Estados Unidos Nº 5.177.080). Las fórmulas estructurales de estos y de inhibidores adicionales de HMG-CoA reductasa que se pueden usar en los presentes procedimientos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, págs.

85-89 (5 de Febrero de 1996) y Patentes de Estados Unidos Nº 4.782.084 y 4.885.314. El término inhibidor de HMG-CoA reductasa como se usa en el presente documento incluye todas las formas de lactona y de ácido abierto farmacéuticamente aceptables (es decir, cuando el anillo de lactona se abre para formar el ácido libre) así como también las formas de sal y éster de compuestos que tienen una actividad inhibidora de la HMG- CoA reductasa y por lo tanto el uso de tales sales, ésteres, formas de ácido abierto y lactona está incluido dentro del alcance de la presente invención.

5 "Inhibidor de prenil-proteína transferasa" se refiere a un compuesto que inhibe una cualquiera o cualquier combinación de las enzimas prenil-proteína transferasa, incluyendo farnesil-proteína transferasa (FPTasa), geranilgeranil-proteína transferasa de tipo I (GGPTasa-I) y geranilgeranil-proteína transferasa de tipo II (GGPTasa-II, también denominada Rab GGPTasa).

10 Ejemplos de inhibidores de prenil-proteína transferasa se pueden encontrar en las siguientes publicaciones y patentes: documentos WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, Patente de Estados Unidos Nº 5.420.245, Patente de Estados Unidos Nº 5.523.430, Patente de Estados Unidos Nº 5.532.359, Patente de Estados Unidos Nº 5.510.510, Patente de Estados Unidos Nº 5.589.485, Patente de Estados Unidos Nº 5.602.098, Publicación de Patente Europea 0 618 221, Publicación de Patente Europea 0 675 112, Publicación de Patente Europea 0 604 181, Publicación de Patente Europea 0 696 593, documentos WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, Patente de Estados Unidos Nº 5.661.152, documentos WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, Patente de Estados Unidos Nº 5.571.792, documentos WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/311111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, y Patente de Estados Unidos Nº 5.532.359. Para un ejemplo del papel de un inhibidor de prenil-proteína transferasa sobre la angiogénesis véase European J. of Cancer, Vol. 35, No. 9, págs. 1394-1401 (1999).

15 "Inhibidores de angiogénesis" se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de inhibidores de angiogénesis incluyen, pero sin limitación, inhibidores de tirosina quinasa, tales como inhibidores de los receptores de tirosina quinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de factores del crecimiento obtenido de la epidermis, obtenido de fibroblastos u obtenido de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa de matriz), bloqueantes de integrina, interferón- α , interleuquina-12, polisulfato de pentosán, inhibidores de ciclooxygenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AIN) como aspirina e ibuprofeno así como también inhibidores de ciclooxygenasa 2 selectivos como celecoxib y rofecoxib (PNAS, Vol. 89, pág. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, pág. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., Vol. 108, pág. 573 (1990); Anat. Rec., Vol. 238, pág. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, pág. 83 (1995); Clin. Orthop. Vol. 313, pág. 76 (1995); J Mol. Endocrinol., Vol. 16, pág. 107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, pág. 105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, pág. 1625 (1997); Cell, Vol. 93, pág. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, pág. 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, pág. 9116 (1999)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de angiotensina II (véase 20 Fernandez y col., J. Lab. Clin. Med. 105: 141-145 (1985)), y anticuerpos frente a VEGF (véase, Nature Biotechnology, Vol. 17, págs. 963-968 (Octubre 1999); Kim y col., Nature, 362, 841-844 (1993); documento WO 00/44777; y documento WO 00/61186).

25 Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y también se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase revisión en Clin. Chem. La. Med. 38: 679-692 (2000)). Los ejemplos de tales agentes que modulan o inhiben las rutas de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero sin limitación, heparina (véase Thromb. Haemost. 80: 10-23 (1998)), heparinas de peso molecular bajo e inhibidores de carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores de inhibidor de fibrinólisis activable por trombina activa [TAFIa]) (véase Thrombosis Res. 101: 329-354 (2001)). Los inhibidores de TAFIa se han descrito en el documento de Estados Unidos Nº de Serie 60/310.927 (presentado el 8 de Agosto de 2001) y 60/349.925 (presentado el 18 de Enero de 2002).

30 35 "Agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular" se refiere a compuestos que inhiben proteína quinasas que transducen señales de punto de control del ciclo celular, sensibilizando de ese modo a la célula de cáncer a agentes dañinos al ADN. Tales agentes incluyen inhibidores de ATR, ATM, las CHK11 y CHK12 quinasas e inhibidores de cdk y cdc quinasa y se ilustran específicamente mediante 7-hidroxiestaurosponina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS- 387032.

40 45 50 "Agentes que interfieren con las tirosina quinasa receptoras (TKR)" se refiere a compuestos que inhiben TKR y por lo tanto mecanismos implicados en oncogénesis y progresión tumoral. Tales agentes incluyen inhibidores de c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 y c-Met. Agentes adicionales incluyen inhibidores de TKR como se describe por Bume-Jensen y Hunter, Nature, 411: 355-365, 2001.

55 60 "Inhibidores de la proliferación celular y la ruta de señalización de supervivencia" se refiere a compuestos que inhiben

las cascadas de transducción de señal aguas abajo de los receptores de superficie celular. Tales agentes incluyen inhibidores de serina/treonina quinasas (incluyendo pero sin limitación inhibidores de Akt tales como los descritos en los documentos WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162,

5 WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469), inhibidores de quinasa Raf (por ejemplo BAY- 43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo CI- 1040 and PD- 098059), inhibidores de mTOR (por ejemplo Wyeth CCI- 779), e inhibidores de PI3K (por ejemplo LY294002).

10 Como se ha descrito anteriormente, las combinaciones con AINE se refieren al uso de AINE que son agentes inhibidores de COX- 2 potentes. Con los fines de la presente memoria descriptiva un AINE es potente si el mismo posee una IC_{50} para la inhibición de COX- 2 de 1 pM o menor medida mediante ensayos celulares o microsomales.

15 La invención también abarca las combinaciones con AINE que son inhibidores selectivos de Cox- 2. Con fines de la presente memoria descriptiva los AINE que son inhibidores selectivos de COX-2 se definen como aquellos que poseen una especificidad para inhibir COX- 2 con respecto a COX-1 de al menos 100 veces medida mediante la proporción de IC_{50} para COX-2 sobre IC_{50} para COX-1 evaluada mediante ensayos celulares o microsomales. Tales compuestos incluyen, pero sin limitación aquellos divulgados en la Patente de Estados Unidos 5.474.995, Patente de Estados Unidos 5.861.419, Patente de Estados Unidos 6.001.843, Patente de Estados Unidos 6.020.343, Patente de Estados Unidos 5.409.944, Patente de Estados Unidos 5.436.265, Patente de Estados Unidos 5.536.752, Patente de Estados Unidos 5.550.142, Patente de Estados Unidos 5.604.260, documento U.S. 5.698.584, Patente de Estados Unidos 5.710.140, documento WO 94/15932, Patente de Estados Unidos 5.344.991, Patente de Estados Unidos 5.134.142, Patente de Estados Unidos 5.380.738, Patente de Estados Unidos 5.393.790, Patente de Estados Unidos 5.466.823, Patente de Estados Unidos 5.633.272 y Patente de Estados Unidos 5.932.598.

20 25 Inhibidores de COX-2 que son particularmente útiles en el presente procedimiento de tratamiento son: 3-fenil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de COX-2 y que por lo tanto son útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes: parecoxib, BEXTRA® y CELEBREX® o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Otros ejemplos de inhibidores de angiogénesis incluyen, pero sin limitación, endostatina, ucraina, ranpimasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butienil)oxiranil]-1-oxaspiro [2,5]oct- 6-il (cloroacetil) carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoyl)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM 101, escualamina, combretastatina, RP14610, NX31838, fosfato de manopentaosa sulfatado, 7,7-(carbonilbis [imino-N-metil-4,2-pirrolcarbonilimino [N-metil-4,2-pirrolo]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftaleno disulfonato) y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il) metileno]-2-indolinona (SU5416).

35 Como se ha usado anteriormente "bloqueantes de integrina" se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_3$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_5$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico tanto a la integrina $\alpha_v\beta_3$ como a la integrina $\alpha_v\beta_5$ y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la integrina o integrinas particulares expresadas en células endoteliales capilares. El término también se refiere a antagonistas de las integrinas $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. El término también se refiere a antagonistas de cualquier combinación de integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$.

40 45 Algunos ejemplos específicos de inhibidor de tirosina quinasa incluyen N-(trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il) metilidenil] indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-demetoxigeldanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil) propoxil] quinazolina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindolo [1,2,3-fg: 3', 2', 1'-kl] pirrolo [3,4-i] [1,6] benzodiazocin-1-ona, SH268, genisteína, STI571, CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidinametano sulfonato, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil) amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil) amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, STI571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalacinnamina y EMD121974.

50 Las combinaciones con compuestos diferentes a los compuestos anticáncer también están incluidas en los presentes procedimientos. Por ejemplo, las combinaciones de los compuestos reivindicados actualmente con agonistas de PPAR- γ (es decir, PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- δ (es decir, PPAR-delta) son útiles en el tratamiento de determinadas malignidades. PPAR- γ y PPAR- δ son los receptores activados por proliferador de peroxisoma nuclear γ y δ . La expresión de PPAR- γ en células endoteliales y su implicación en la angiogénesis se han informado en la bibliografía (véase J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31: 909-913; J. Biol. Chem. 1999; 274: 9116-9121; Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 2000; 41: 2309-2317). Más recientemente, los agonistas de PPAR- γ se ha demostrado que inhiben la respuesta angiogénica a VEGF *in vitro*; el maleato de tanto troglitazona como rosiglitazona inhibe el desarrollo de neovascularización retiniana en ratones (Arch. Ophthalmol. 2001; 119: 709-717). Los ejemplos de

agonistas de PPAR- γ y agonistas de PPAR- γ/α incluyen, pero sin limitación, tiazolidinodionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrocil, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico (divulgado en el documento USSN 09/782.856), y ácido 2-(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxy)fenoxi)-2-etilcromano-2-carboxílico (divulgado en los documentos USSN 60/235.708 y 60/244.697).

Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos divulgados en el presente documento en combinación con terapia génica para el tratamiento de cáncer. Para una visión de conjunto de estrategias genéticas para tratar cáncer véase Hall y col (Am. J. Hum. Genet. 61: 785-789, 1997) y Kufe y col (Cancer Medicine, 5^a Ed, págs. 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). Se puede usar terapia génica para administrar cualquier gen supresor de tumor. Los ejemplos de tales genes incluyen, pero sin limitación, p53, que se puede obtener a partir de transferencia génica mediada por virus recombinante (véase la Patente de Estados Unidos Nº 6.069.134, por ejemplo), un antagonista de uPA/uPAR ("Adenovirus- Mediated Delivery of a uPA/ uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis- Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice", Gene Therapy, Agosto de 1998; 5 (8): 1105-13) e interferón gamma (J. Immunol. 2000; 164: 217-222).

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de resistencia multifármaco intrínseca (MDR), en particular MDR asociada con niveles elevados de expresión de proteínas transportadoras. Tales inhibidores de MDR incluyen inhibidores de p-glicoproteína (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valsopdar).

Un compuesto de la presente invención se puede emplear junto con agentes antieméticos para tratar náuseas o emesis, incluyendo emesis aguda, retardada, de fase tardía y anticipatoria, que puede producirse como resultado del uso de un compuesto de la presente invención, en solitario o con terapia de radiación. Para la prevención o tratamiento de emesis, se puede usar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes antieméticos, especialmente antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonista del receptor 5HT3, tales como ondansetrón, granisetrón, tropisetrón y zatisetrón, agonistas del receptor GABAB, tales como baclofeno, un corticosteroide tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten u otros tales como los que se divultan en las Patentes de Estados Unidos Nº 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, un antidopaminérgico, tal como las fenotiacinas (por ejemplo proclorperacina, flufenacina, tiroidacina y mesoridacina), metoclopramida o dronabinol. En otra realización, se divulga la terapia conjunta con un agente antiemético seleccionado entre un antagonista de receptor de neuroquinina 1, un antagonista de receptor de 5HT3 y un corticosteroide para el tratamiento o prevención de emesis que se puede producir como resultado tras la administración de los presentes compuestos.

Antagonistas de receptor de neuroquinina 1 para su uso junto con los compuestos de la presente invención se describen de forma exhaustiva, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699, 5.719.147; Publicación de Patente Europea Nº EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 S15 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893; Publicaciones de Patente Internacional PCT Nº WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95104040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 and 97/21702; y en las Publicaciones de Patente Británica Nº 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169, y 2 302 689. La preparación de tales compuestos se describe exhaustivamente en las patentes y publicaciones mencionadas anteriormente.

En una realización, el antagonista receptor de neuroquinina-1 para su uso junto con los compuestos de la presente invención se selecciona entre: 2-(R)-(1-(R)-(3,5- bis (trifluorometil)fenil) etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-axo-1H, 4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 5.719.147.

Un compuesto de la presente invención también se puede administrar con un agente útil en el tratamiento de anemia. Tal agente de tratamiento de anemia es, por ejemplo, un activador del receptor de eritropoyesis continuo (tal como epoetina alfa).

Un compuesto de la presente invención también se puede administrar con un agente útil en el tratamiento de

- neutropenia. Un agente de tratamiento de neutropenia de este tipo es, por ejemplo, un factor del crecimiento hematopoyético que regula la producción y función de neutrófilos tal como factor estimulante de colonias de granulocitos humanos (G-CSF). Los ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.
- 5 Un compuesto de la presente invención también se puede administrar con un fármaco potenciador inmunológico, tal como levamisol, isoprinosina y Zadaxin.
- Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o prevenir cáncer, incluyendo cáncer de hueso, en combinación con bisfosfonatos (que se comprende que incluye bifosfonatos, difosfonatos, ácidos bifosfónicos y ácidos difosfónicos). Los ejemplos de bisfosfonatos incluyen pero sin limitación: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), 10 incadronato o cimadronato, clodronatp, EB- 1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato incluyendo cualquiera y todas las sales, derivados, hidratos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.
- 15 Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o prevenir cáncer mamario en combinación con inhibidores de aromatasa. Los ejemplos de inhibidores de aromatasa incluyen pero sin limitación: anastrozol, letrozol y exemestano.
- 15 Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o prevenir cáncer en combinación con ARN terapéuticos.
- Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con inhibidores de γ-secretasa y/o inhibidores de señalización NOTCH. Tales inhibidores incluyen compuestos descritos en los documentos WO 01/90084, WO 02/30912, WO 01/70677, WO 03/013506, WO 02/36555, WO 03/093252, WO 20 20 03/093264, WO 03/093251, WO 03/093253, WO 2004/039800, WO 2004/039370, WO 2005/030731, WO 2005/014553, USSN 10/957,251, WO 2004/089911, WO 02/081435, WO 02/081433, WO 03/018543, WO 2004/031137, WO 2004/031139, WO 2004/031138, WO 2004/101538, WO 2004/101539 y WO 02/47671 (incluyendo LY- 450139).
- 25 Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o prevenir cáncer en combinación con inhibidores de Akt. Tales inhibidores incluyen compuestos descritos en, pero sin limitación, las siguientes publicaciones: documentos WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469.
- 30 Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o prevenir cáncer en combinación con inhibidores de PARP.
- Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar cáncer en combinación con los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot[®]); aldesleuquina (Prokine[®]); Aldesleuquina (Proleukin[®]); Alemtuzumab (Campath[®]); altretinoína (Panretin[®]); allopurinol (Zyloprim[®]); altretamina (Hexalen[®]); amifostina (Ethylol[®]); anastrozol (Arimidex[®]); trióxido arsénico (Trisenox[®]); asparaginasa (Elspar[®]); azacitidina (Vidaza[®]); bevacizumab (Avastin[®]); cápsulas de bexaroteno (Targretin[®]); gel de bexaroteno (Targretin[®]); bleomicina (Blenoxane[®]); bortezomib (Velcade[®]); busulfan intravenoso (Busulfex[®]); busulfan oral (Myleran[®]); calusterona (Methosarb[®]); capecitabina (Xeloda[®]); carboplatino (Paraplatin[®]); carmustina (BCNU[®], BiCNU[®]); carmustina (Gliadel[®]); carmustina con Implante de Polifeprason 20 (Gliadel Wafer[®]); celecoxib (Celebrex[®]); cetuximab (Erbitux[®]); 40 clorambucilo (Leukeran[®]); cisplatino (Platinol[®]); cladribina (Leustatin[®], 2-CdA[®]); clofarabina (Clolar[®]); ciclofosfamida (Cytoxan[®], Neosar[®]); ciclofosfamida (Cytoxan Injection[®]); ciclofosfamida (Cytoxan Tablet[®]); citarabina (Cytosar- U[®]); citarabina liposomal (DepoCyt[®]); dacarbacina (DTIC- Dome[®]); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen[®]); Darbepoyetina alfa (Aranesp[®]); daunorrubicina liposomal (DanuoXome[®]); daunorrubicina, daunomicina (Daunorubicin[®]); daunorrubicina, daunomicina (Cerubidine[®]); Denileucina diftitox (Ontak[®]); dexamoxano (Zinecard[®]); docetaxel (Taxotere[®]); doxorrubicina (Adriamycin PFS[®]); doxorrubicina (Adriamycin[®], Rubex[®]); doxorrubicina (Adriamycin PFS Injection[®]); doxorrubicina liposomal (Doxil[®]); propionato de dromostanolona (Dromostanolone[®]); propionato de dromostanolona (Masterone Injection[®]); Solución B de Elliott (Elliott's B Solution[®]); epirrubicina (Ellence[®]); Epoedn alfa (epogen[®]); erlotinib (Tarceva[®]); estramustina (Emcyt[®]); fosfato de etopósido (Etopophos[®]); etopósido, VP- 16 (Vepesid[®]); exemestano (Aromasin[®]); Filgrastim (Neupogen[®]); floxuridina (intraarterial) (FUDR[®]); 50 fludarabina (Fludara[®]); fluorouracilo, 5-FU (Adrucil[®]); fulvestrant (Faslodex[®]); gefitinib (Iressa[®]); gemcitabina (Gemzar[®]); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg[®]); acetato de goserelina (Zoladex Implant[®]); acetato de goserelina (Zoladex[®]); acetato de histrelina (His-trelinimplant[®]); hidroxiurea (Hydrea[®]); Ibrutumomab Tiuxetan (Zevalin[®]); idarrubicina (Idamycin[®]); ifosfamida (IFEX[®]); mesilato de imatinib (Gleevec[®]); interferón alfa 2a (Roferon A[®]); Interferón alfa-2b (Intron A[®]); irinotecan (Camptosar[®]); lenalidomida (Revlimid[®]); letrozol (Femara[®]); leucovorina (Wellcovorin[®], Leucovorin[®]); Acetato de Leuprolida (Eligard[®]); levamisol (Ergamisol[®]); Iomustina, CCNU (CeeBU[®]); mecloretamina, mostaza nitrógeno (Mustargen[®]); acetato de megestrol (Megace[®]); melfalan, L-PAM (Alkeran[®]); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol[®]); mesna (Mesnex[®]); mesna (Mesnex tabs[®]); metotrexato (Methotrexate[®]); metoxsaleno (Uvadex[®]); mitomicina C (Mutamycin[®]); mitotano (Lysodren[®]); mitoxantrona (Novantrone[®]); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50[®]); nelarabina (Arranon[®]); Nofetumomab (Verluma[®]); Oprelvekin (Neumega[®]); oxaliplatin (Eloxatin[®]); 55

5 paclitaxel (Paxene[®]); paclitaxel (Taxol[®]); partículas unidas a paclitaxel (Abraxane[®]); palifermina (Kepivance[®]); pamidronato (Aredia[®]); pegademasa (Adagen (Pegademasa Bovine)[®]); pegaspargasa (Oncaspar[®]); Pegfilgrastim (Neulasta[®]); disodio pemetrexado (Alimta[®]); pentostatina (Nipent[®]); pipobroman (Vercyte[®]); plicamicina, mitramicina (Mithracin[®]); porfimer sodio (Photofrin[®]); procarbacina (Matulane[®]); quinacrina (Atabrine[®]); Rasburicasa (Elitek[®]);
10 Rituximab (Rituxan[®]); sargamostim (Leukine[®]); Sargamostim (Prokine[®]); sorafenib (Nexavar[®]); estreptozocina (Zanosar[®]); maleato de sunitinib (Sutent[®]); talco (Sclerosol[®]); tamoxifeno (Nolvadex[®]); temozolomida (Temodar[®]); tenipósido, VM- 26 (Vumon[®]); testolactona (Teslac[®]); tioguanina, 6-TG (Thioguanine[®]); tiotepa (Thioplex[®]); topotecán (Hycamtin[®]); toremifeno (Fareston[®]); Tositumomab (Bexxar[®]); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar[®]); Trastuzumab (Herceptin[®]); tretinoína, ATRA (Vesanoid[®]); Mostaza de Uracilo (Uracil Mustard Capsules[®]); valrubicina (Valstar[®]); vinblastina (Velban[®]); vincristina (Oncovin[®]); vinorelbina (Navelbine[®]); y zoledronato (Zometa[®]).

Por tanto, el alcance de la presente invención abarca el uso de los compuestos reivindicados actualmente en combinación con un segundo compuesto seleccionado entre: un modulador de receptor de estrógeno, un modulador de receptor de andrógeno, un modulador de receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-proteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de angiogénesis, agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , un inhibidor de resistencia a mulifármaco intrínseca, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco potenciador del sistema inmune, un inhibidor de la proliferación celular y la señalización de supervivencia, un bifosfonato, un inhibidor de aromatasa, un ARNic terapéutico, inhibidores de γ -secretasa, agentes que interfieren con las tirosina quinasas receptoras (TKR), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos enumerados anteriormente.

El término “administración” y variantes del mismo (por ejemplo, “administrar” un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal que necesita tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más de otros ingredientes activos (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), se comprende que cada uno de “administración” y sus variantes incluyen introducción simultánea y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes.

Como se usa en el presente documento, el término “composición” tiene por objeto abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que se produce como resultado, directamente o indirectamente, a partir de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en el presente documento significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro clínico.

35 La expresión “tratar cáncer” o “tratamiento de cáncer” se refiere a la administración a un mamífero afectado con una afección cancerosa y se refiere a un efecto que alivia la afección cancerosa destruyendo las células cancerosas, pero también a un efecto que da como resultado la inhibición del crecimiento y/o de metástasis del cáncer.

La presente invención también incluye una composición farmacéutica útil para tratar o prevenir cáncer que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un segundo compuesto seleccionado entre: moduladores de receptor de estrógeno, un modulador de receptor de andrógeno, un modulador de receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-proteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un inhibidor de la proliferación celular y la señalización de supervivencia, un bifosfonato, un inhibidor de aromatasa, un ARNic terapéutico, inhibidores de γ -secretasa, agentes que interfieren con las tirosina quinasas receptoras (TKR), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos enumerados anteriormente.

Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen los siguientes significados dispuestos en tablas. Las abreviaturas no dispuestas en tablas a continuación tienen sus significados como se usan comúnmente a menos que específicamente se indique otra cosa.

Ac =	Acetilo
Bn =	Bencilo

(continuación)

CAMP	adenosin-3',5'-monofosfato cíclico
DBU =	1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno
DIBAL =	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP =	4-(dimetilamino)piridina
DMF =	N,N-dimetilformamida
Et ₃ N =	Trietilamina
GST	glutation transferasa
HMDS	Hexametildisilazida
LDA =	diisopropilamida de litio
mCPBA =	ácido metacloroperbenzoico
MMPP =	ácido monoperoxftálico
MPPM =	ácido monoperoxiftásico, sal de magnesio 6H ₂ O
Ms =	metanosulfonilo = mesilo = SO ₂ Me
MsO =	metanosulfonato = mesilato
NSAID =	fármaco antiinflamatorio no esteroideo
o-Tol =	orto-tolilo
OXONE® =	2KHSO ₅ ·KHSO ₄ ·K ₂ SO ₄
PCC =	clorocromato de piridinio
PDC =	dicromato de piridinio
PDE	Fosfodiesterasa
Ph =	Fenilo
Phe =	Bencenodiilo
PMB =	para-metoxibencilo
Pye =	Piridindiilo
t.a. =	temperatura ambiente
Rac. =	Racémico
SAM =	aminosulfonilo o sulfonamida o SO ₂ NH ₂
SEM =	2-(trimetilsilil)etoximetoxi
SPA =	ensayo de proximidad de centelleo
TBAF =	fluoruro de tetra-n-butilamonio
TEA =	triethylamina
Th =	2- o 3-tienilo
TFA =	ácido trifluoroacético
TFAA =	ácido trifluoroacético anhídrido
THF =	Tetrahidrofurano
Thi =	Tiofendiilo
TLC =	cromatografía de capa fina
TMS-CN =	cianuro de trimetilsililo
TMSI	yoduro de trimetilsililo
Tz =	1H (o 2H)-tetrazol-5-il
CAN	cerio nitrato de amonio
C ₃ H ₅ =	Alilo

Abreviaturas de grupos alquilo

Me =	Metilo
Et =	etilo
n-Pr =	propilo normal
i-Pr =	isopropilo
n-Bu =	butilo normal
i-Bu =	isobutilo
s-Bu =	butilo secundario
t-Bu =	butilo terciario
c-Pr =	ciclopropilo
c-Bu =	Ciclobutilo
c-Pen =	ciclopentilo
c-Hex =	ciclohexilo

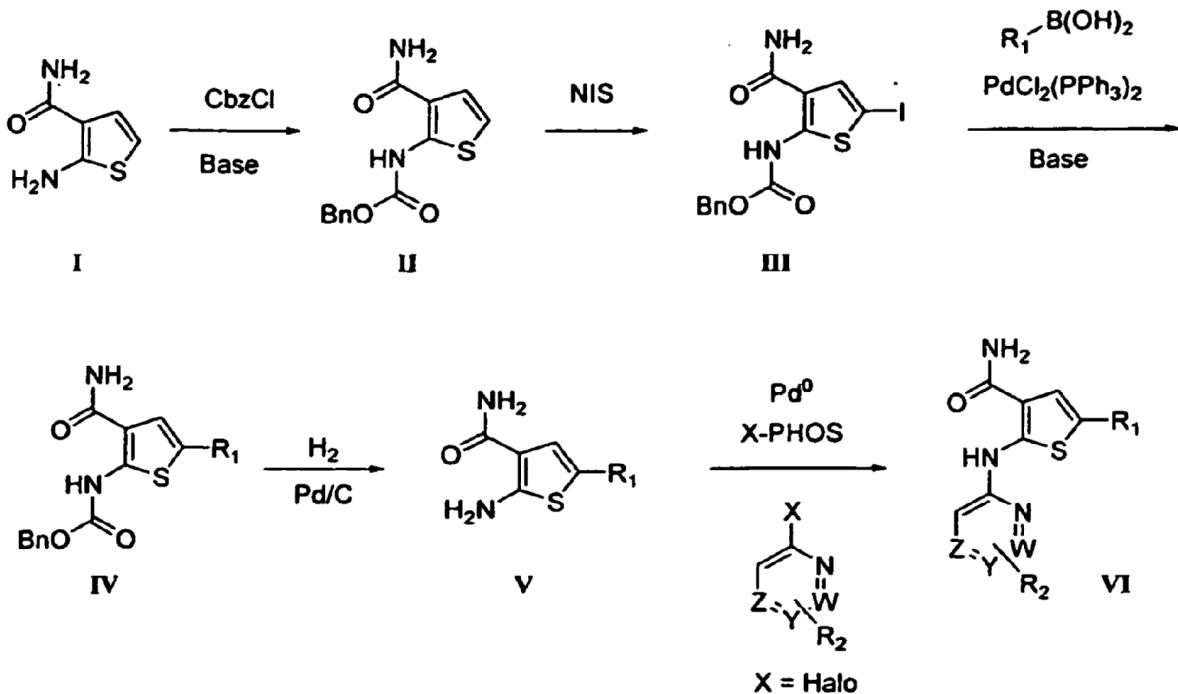
Los compuestos de la presente invención puede prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas generales, usando materiales adecuados, y se ilustran adicionalmente mediante los ejemplos específicos posteriores. Los compuestos ilustrados los ejemplos no deben, sin embargo, interpretarse como que establecen el único género que se

5 considera como la invención. Los Ejemplos ilustrativos posteriores, por tanto, no se limitan a los compuestos enumerados o a cualquiera de los sustituyentes particulares empleados para propósitos ilustrativos. Los expertos en la materia comprenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos . Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se indique otra cosa.

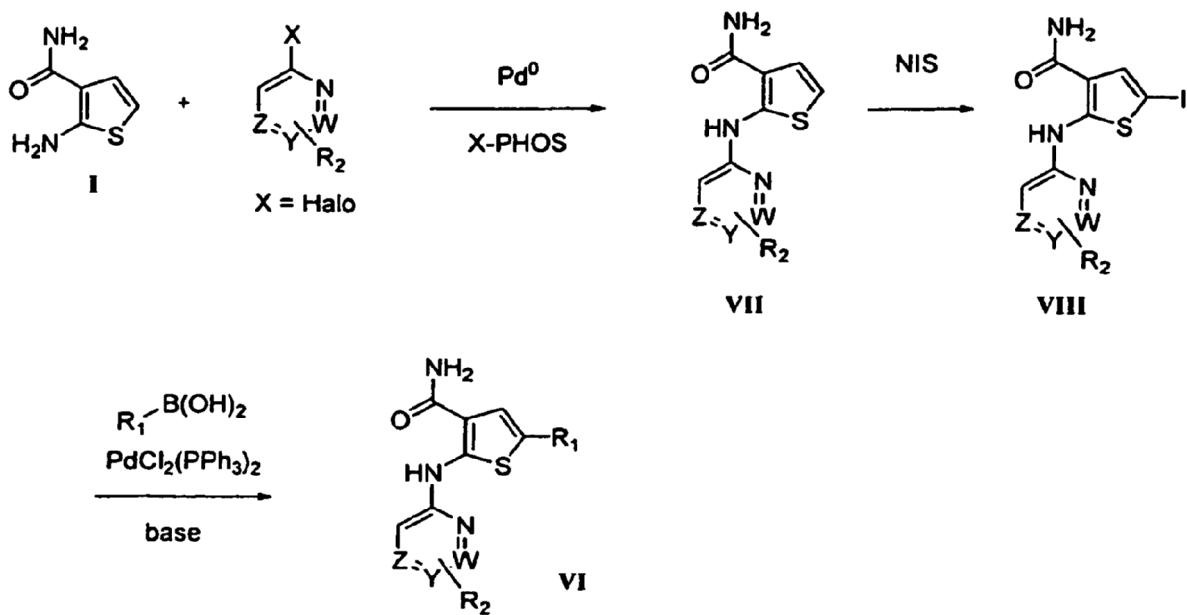
10 **Procedimientos de síntesis**Procedimiento 1

Se describen procedimientos generales para preparar compuestos de la presente invención en el Esquema 1. El tratamiento de 2-aminotiofeno-3-carboxamida (I) con benciloxichloroformiato en presencia de una base de amina terciaria, seguido de exposición a *N*-yodosuccinimida conduce al 5-yodotiofeno protegido III. El 5-yodotiofeno III puede acoplarse a diversas especies de boro de arilo y heteroarilo, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar el 5-ariilo tiofeno IV, que puede desprotegerse por hidrogenólisis para dar el 2-amino tiofeno V. Después,

15 el 2-amino tiofeno V se procesa para dar el producto final 2-amino tiofeno VI a través de acoplamiento catalizado por paladio con un heterociclo halogendado de seis miembros adecuado, opcionalmente sustituido (R_2).

ESQUEMA 1Procedimiento 2

También se describen procedimientos generales para preparar compuestos de la presente invención en el Esquema 2. El acoplamiento de 2-aminotifeno-3-carboxamida (I) con un heterociclo halogenado de seis miembros adecuado, opcionalmente sustituido (R_2), usando un catalizador de paladio proporciona el 2-aminotifeno VII, que puede procesarse adicionalmente por tratamiento con *N*-yodosuccinimida para dar el yodotifeno VIII. El yodotifeno puede acoplarse a diversas especies de boro de arilo y heteroarilo en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar el producto final, tifeno VI, con un anillo arilo o heteroarilo en la posición 5.

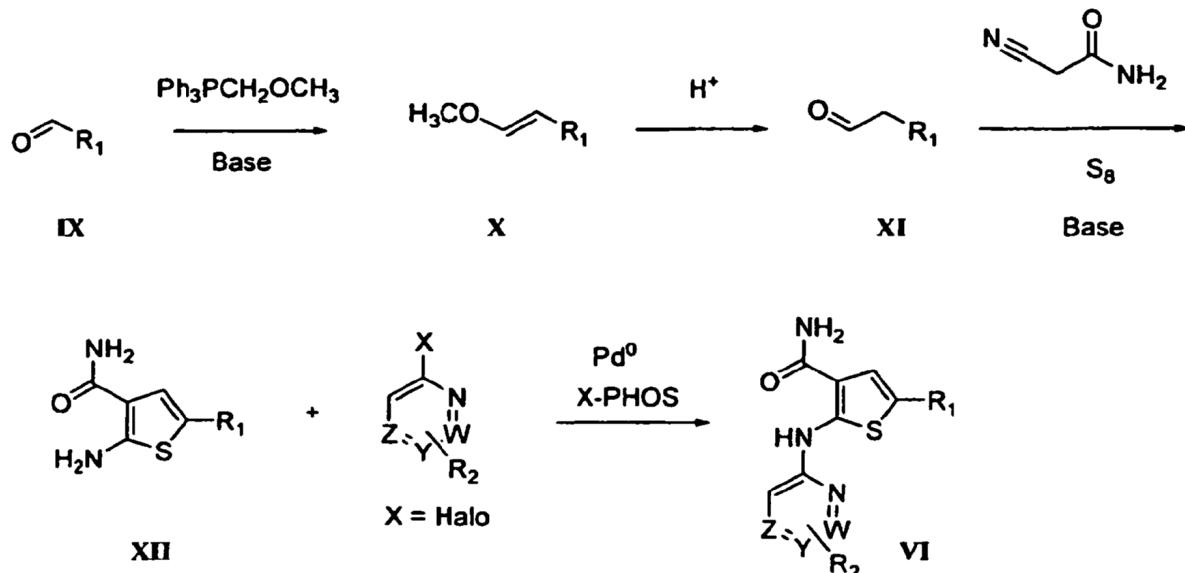
ESQUEMA 2

Procedimiento 3

También se describen procedimientos generales para preparar compuestos de la presente invención en el Esquema 3. El aril o heteroaril aldehído IX puede homologarse mediante un carbono usando el agente de Wittig adecuado y una base, y el metil enol éter X correspondiente puede hidrolizarse en condiciones ácidas para dar el aril o heteroaril acetaldehído XI. El aldehído puede condensarse con 2-cianoacetamida y azufre, en presencia de una base de amina terciaria para proporcionar el tiofeno XII, que puede acoplarse con un heterociclo halogenado de seis miembros

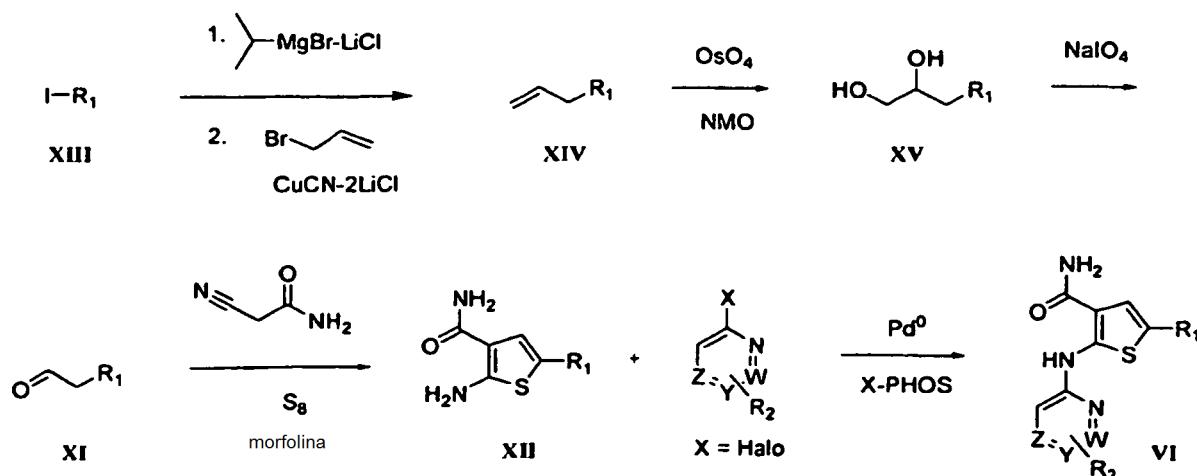
- 5 adecuado opcionalmente sustituido (R_2) usando un catalizador de paladio para dar el 2-aminopiridil tiofeno VI.

ESQUEMA 3

Procedimiento 4

- 10 También se describen procedimientos generales para preparar compuestos de la presente invención en el Esquema 4. Un yoduro de arilo o heteroarilo XV adecuado puede acoplarse a un bromuro de alilo realizando en primer lugar un intercambio yodo-magnesio e introduciendo después bromuro de alilo, en presencia de un complejo de cianuro de cobre-cloruro de litio. El aromático alilado resultante XVI puede dihidroxilarse usando una cantidad catalítica de tetraóxido de osmio en presencia de un reoxidante estequiométrico, dando el diol XV, que puede escindirse para dar el aril o heteroaril acetaldehído XI. El aldehído puede condensarse con 2-cianoacetamida y azufre para proporcionar el tiofeno XII, que puede acoplarse con un heterociclo halogenado de seis miembros adecuado opcionalmente sustituido (R_2), usando un catalizador de paladio para dar el 2-aminopiridil tiofeno VI.
- 15

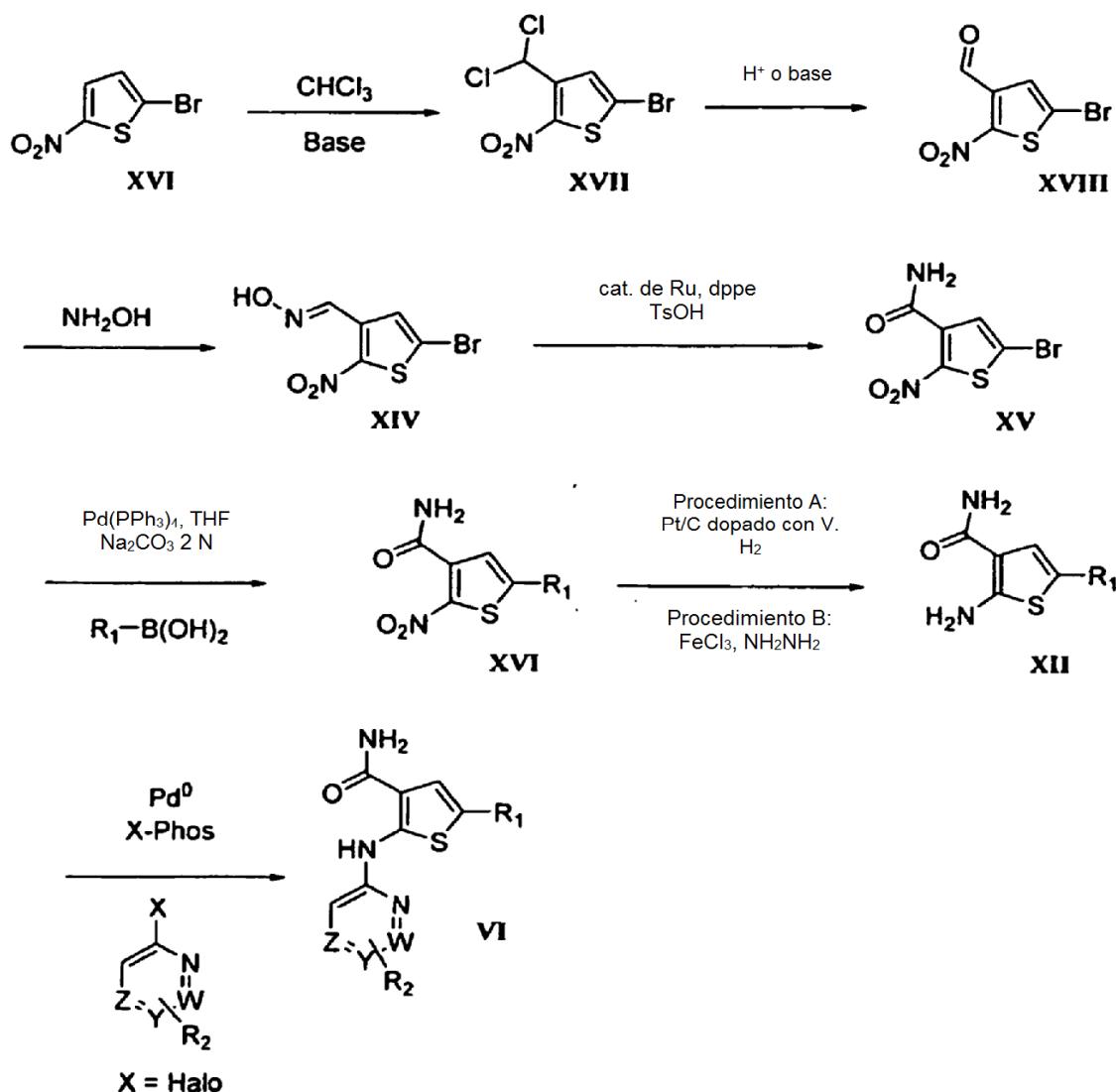
ESQUEMA 4



Procedimiento 5

Se describen procedimientos generales para preparar compuestos de la presente invención en el Esquema 5. El nitrotiofeno XVI puede alquilarse con cloroformo usando una diversidad de condiciones fuertemente básicas para proporcionar el aducto de diclorometilo XVII. La hidrólisis del aldehído XVIII en condiciones ácidas o básicas, seguido de condensación con hidroxilamina proporciona la oxima XIV. El reordenamiento catalizado por metal de transición para la amida XV, seguido de acoplamiento cruzado catalizado por paladio con una diversidad de boronatos de arilo y heteroarilo proporciona el intermedio de nitro tiofeno funcionalizado XVI. La reducción del grupo nitrógeno y el acoplamiento con un heterociclo halogenado de seis miembros adecuado opcionalmente sustituido (R_2) usando catalizadores de paladio da el 2-aminopiridil tiofeno VI.

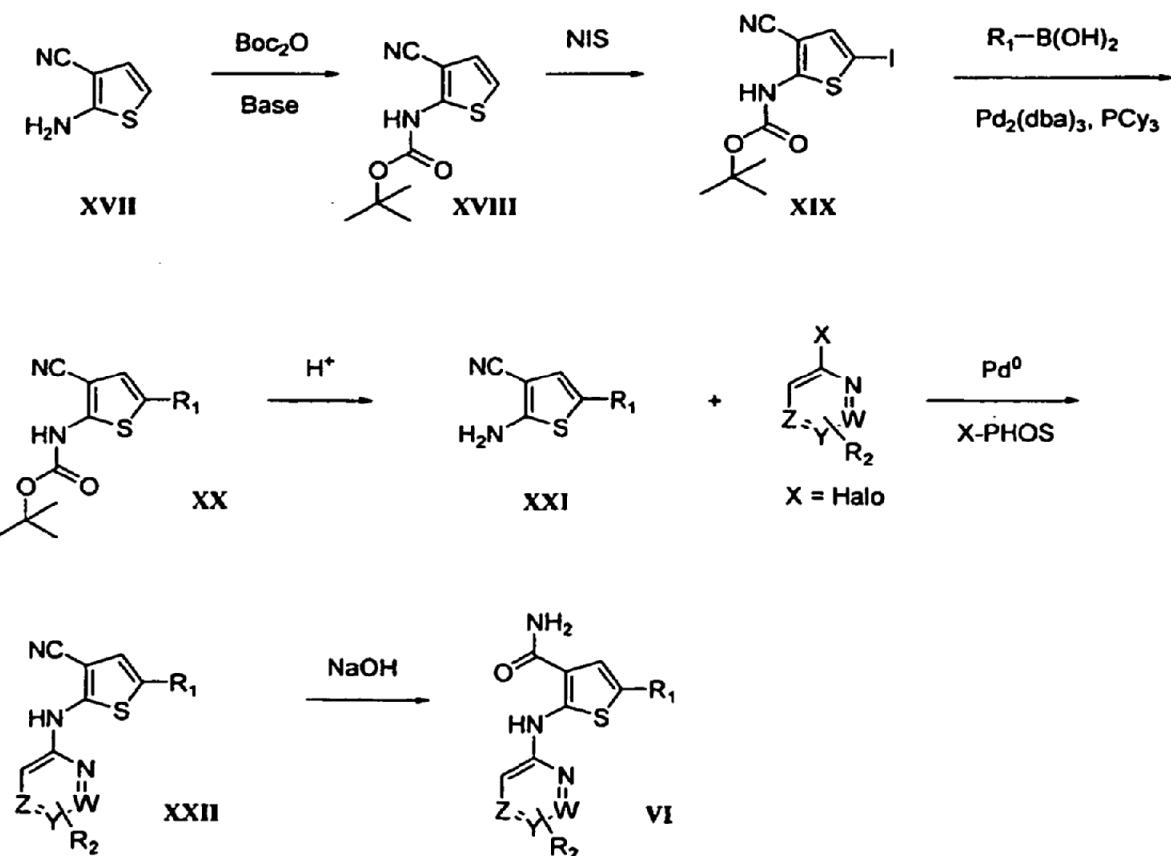
ESQUEMA 5



10

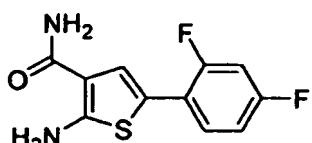
Procedimiento 6

Se describen procedimientos generales para preparar compuestos de la presente invención en el Esquema 6. El tratamiento de 2-aminotiofeno-3-nitrilo (XVII) con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de una base de amina terciaria, seguido de exposición a *N*-yodosuccinimida conduce al 5-yodotiofeno protegido XIX. El 5-Yodotiofeno XIX puede acoplarse a diversas especies de boro de arilo y heteroarilo, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar el 5-aryl o heteroaril tiofeno XX, que puede desprotegerse por tratamiento con ácido para dar el 2-amino tiofeno XXI. Despues, el 2-amino tiofeno XXI se procesa para dar el 2-aminopiridil tiofeno VII a través de acoplamiento catalizado por paladio con un heterociclo halogenado de seis miembros adecuado opcionalmente sustituido (R_2) usando un catalizador de paladio. Finalmente, el 2-aminopiridil tiofeno XXII se hidroliza con base para dar el producto de 3-amida tiofeno final VI.

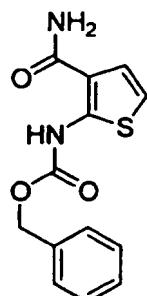
ESQUEMA 6

Ahora, la invención se ilustrará en los siguientes Ejemplos no limitantes, en los que, a menos que se indique otra cosa:

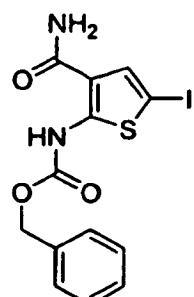
1. Todos los producto finales de la fórmula I se analizaron por RMN, CLEM.
2. Los intermedios se analizaron por RMN y/o TLC y/o CLEM.
3. La mayoría de los compuestos se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, recristalización y/o decantación (suspensión en un disolvente seguido de filtración del sólido).
4. El transcurso de las reacciones se siguió por cromatografía de capa fina (TLC) y/o CLEM, y los tiempos de reacción se dan únicamente a modo de ilustración.

Intermedio 1

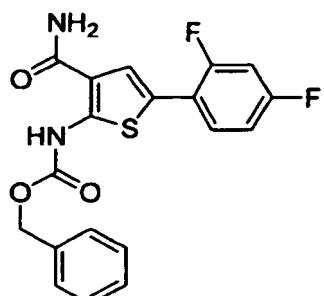
2-Amino-5-(2,4-difluorofenil)tiofeno-3-carboxamida

Etapa 1. [3-(Aminocarbonil)-2-tienil]carbamato de bencilo

- 5 A una solución agitada de 2-aminotiofeno-3-carboxamida (5 g, 35,2 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), en una atmósfera de argón se le añadió diisopropiletilamina (9,52 ml, 54,5 mmol) y cloruro de benciloxicarbonilo (7,53 ml, 52,8 mmol). Después de agitar durante 60 horas, se añadió más cantidad de diisopropiletilamina (9,52 ml, 54,5 mmol) y cloruro de benciloxicarbonilo (7,53 ml, 52,8 mmol). Después de 24 horas más, la suspensión se filtró y la solución resultante se concentró a ~30 ml y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado (3 x 40 ml), una mezcla 3:1 de bicarbonato sódico acuoso saturado y agua (40 ml), y salmuera (40 ml), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. La mezcla resultante de sólido de color blanco y aceite de color pardo se trituró con una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y hexanos (10 ml), y después el sólido se recogió por filtración. El secado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido. Calc. para $C_{13}H_{13}N_2O_3S$ [M+H]⁺: 277, Encontrado: 277.
- 10

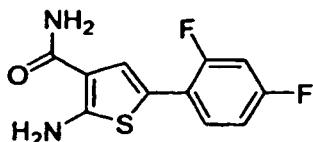
15 Etapa 2. [3-(Aminocarbonil)-5-yodo-2-tienil]carbamato de bencilo

- A una solución de [3-(aminocarbonil)-2-tienil]carbamato de bencilo (4,39 g, 15,88 mmol) en diclorometano (440 ml) se le añadió *N*-yodosuccinimida (3,57 g, 15,88 mmol). Una cantidad adicional de *N*-yodosuccinimida (1,07 g) se añadió en 3 porciones durante los siguientes 60 min para llevar la reacción a término. La mezcla de reacción oscura se diluyó con acetato de etilo (700 ml), hexanos (100 ml), tiosulfato sódico acuoso (1 M, 150 ml) e hidróxido sódico acuoso (1 M, 300 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Calc. para $C_{13}H_{12}IN_2O_3S$ [M+H]⁺: 403, Encontrado: 403.

Etapa 3: [3-(Aminocarbonil)-5-(2,4-difluorofenil)-2-tienil]carbamato de bencilo

- 25 Una suspensión de [3-(aminocarbonil)-5-yodo-2-tienil]carbamato de bencilo (250 mg, 0,622 mmol), ácido

2,4-difluorofenilborónico (349 mg, 2,21 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (21,8 mg, 0,031 mmol) y carbonato sódico (6,22 ml, 12,43 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) cerrada herméticamente en un recipiente de reacción para microondas de 5 ml se purgó de oxígeno realizando 5 ciclos de vacío/enjuague con argón. La solución de reacción se calentó en un microondas Biotage durante cinco minutos a 100 °C. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una elución de metanol al 0-4 %/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_{19}H_{15}F_2N_2O_3S [M+H]^+$: 389, Encontrado: 389.

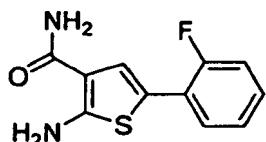


10 Etapa 4: 2-Amino-5-(2,4-difluorofenil)thiopheno-3-carboxamida

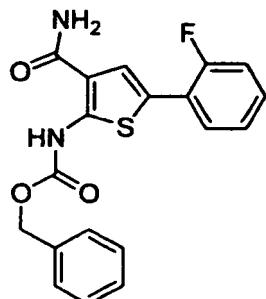
Una suspensión de [3-(aminocarbonil)-5-(2,4-difluorofenil)-2-tienil]carbamato de bencilo (240 mg, 0,618 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (326 mg, 0,306 mmol) en etanol (130 ml) se puso en una atmósfera de hidrógeno, realizando ciclos de 5 x 15 segundos de llenado de vacío/purgado con hidrógeno (suministrado por un globo) mientras se agitaba vigorosamente la mezcla. La reacción se calentó a refljo durante 18 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró; el filtrado se recogió y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

Calc. para $C_{11}H_9F_2N_2OS [M+H]^+$: 255, Encontrado: 255.

Intermedio 2

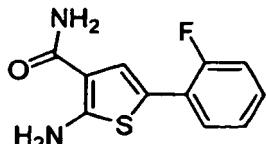


20 2-Amino-5-(2-fluorofenil)thiopheno-3-carboxamida



Etapa 1: [3-(Aminocarbonil)-5-(2-fluorofenil)-2-tienil]carbamato de bencilo

El compuesto del título se sintetizó a partir de [3-(aminocarbonil)-5-yodo-2-tienil]carbamato de bencilo (Intermedio 1, Etapa 2) (300 mg, 0,746 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (157 mg, 1,12 mmol) como los materiales de partida descritos en el Intermedio 1, Etapa 3. Calc. para $C_{19}H_{16}FN_2O_3S [M+H]^+$: 371, Encontrado: 371.

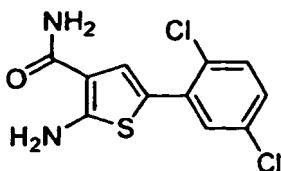


Etapa 2: 2-Amino-5-(2-fluorofenil)thiopheno-3-carboxamida

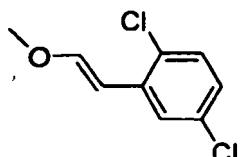
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Intermedio 1, Etapa 4 usando [3-(aminocarbonil)-5-(2-fluorofenil)-2-tienil]carbamato de bencilo (1,39 g, 3,74 mmol) como material de partida.

Calc. para $C_{11}H_{10}FN_2OS [M+H]^+$: 237, Encontrado: 237.

Intermedio 3



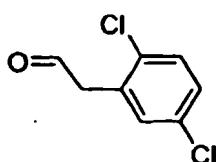
2-Amino-5-(2,5-diclorofenil)tiofeno-3-carboxamida



5

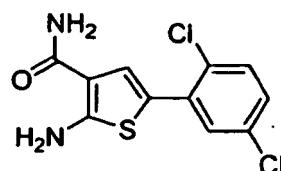
Etapa 1: Procedimiento General para la Preparación de Fenilvinil éteres mediante Homologación Wittig de (E,Z)-2-(2,5-diclorofenil)vinil metil éteres de benzaldehídos

Una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (9,79 g, 28,6 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), en una atmósfera de argón se cargó con terc-butóxido potásico (3,21 g, 28,6 mmol) para dar unas suspensión de color rojo.
10 Después de 45 minutos, una solución de 2,5-diclorobenzaldehído (5 g, 28,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió mediante una cánula, y la transferencia se cuantificó con más cantidad de tetrahidrofurano (2 x 2,5 ml). Después de agitar durante dos horas, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró. La adición de hexanos (50 ml) dio un precipitado que se retiró por filtración, lo que proporcionó una mezcla de 2,5-diclorobenzaldehído y
15 2-(2,5-diclorofenil)vinil metil éter. Esta mezcla de producto en bruto se añadió en otra mezcla de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (9,79 g, 28,6 mmol) y terc-butóxido potásico (3,21 g, 28,6 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y se dejó reaccionar durante dos horas más. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró. La adición de hexanos (50 ml) dio un precipitado que se retiró por filtración. La concentración del filtrado proporcionó un producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %/hexanos) para proporcionar
20 2-(2,5-diclorofenil)vinil metil éter. RMN 1H (600 MHz, DMSO) (*representa isómero menor): 7,96 (d, J = 2,6 Hz, 1 H) *, 7,64 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 12,9 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) *, 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1 H) *, 7,16 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 7,3 Hz, 1 H) *, 5,90 (d, J = 12,9 Hz, 1 H), 5,44 (d, J = 7,3 Hz, 1 H) *, 3,82 (s, 3 H) *, 3,63 (s, 3 H).



25 Etapa 2: Procedimiento General para la hidrólisis de Fenilviniléteres en Fenilacetaldehídos (2,5-Diclorofenil) acetaldehído

Una solución de 2-(2,5-diclorofenil) vinil metil éter (3,78 g, 18,61 mmol) y cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 34,9 ml, 140 mmol) se agitó durante 30 minutos y después se diluyó con éter dietílico (50 ml). Después de poner la mezcla de reacción en un baño de agua, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (75 ml) (PRECAUCIÓN: desprendimiento de gas). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con tampón fosfato acuoso (1 M, pH = 8, 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. RMN 1H (600 MHz, DMSO): 9,65 (t, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,37 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 3,93 (s, 2 H).

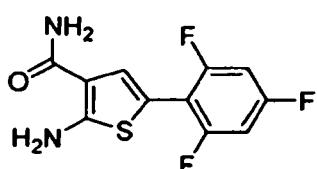


**Etapa 3: Procedimiento General para la síntesis de Tiofeno a partir de fenilacetaldehídos
2-Amino-5-(2,5-diclorofenil)tiofeno-3-carboxamida**

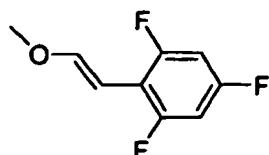
Una suspensión de (2,5-diclorofenil) acetaldehído (3,34 g, 17,67 mmol), 2-cianoacetamida (1,485 g, 17,67 mmol), azufre (0,567 g, 17,67 mmol) y morfolina (1,539 ml, 17,67 mmol) en etanol (35 ml) en un matraz de 100 ml con un condensador acoplado, se puso en una atmósfera de argón con 3 ciclos de vacío/enjuague con argón y después se calentó a 70 °C. Después de 14 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El aceite en bruto se diluyó con acetato de etilo (140 ml), alcohol isopropílico (10 ml) y ácido cítrico acuoso (1 M, 25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (25 ml), 5:1 de bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera (30 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El sólido en bruto de color amarillo se trituró con diclorometano para dar el compuesto del título.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO): 7,63 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,53 (s, 2 H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,32 (s a, 1 H), 7,25 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 6,84 (s a, 1 H).

Intermedio 4



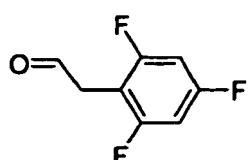
15 2-Amino-5-(2,4,6-trifluorofenil)tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 1,3,5-Trifluoro-2-[(E, Z)-2-metoxivinil]benceno

El compuesto del título se preparó a partir de 2,4,6-trifluorobenzaldehído (5 g, 31,2 mmol) como material de partida, de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermedio 3, Etapa 1.

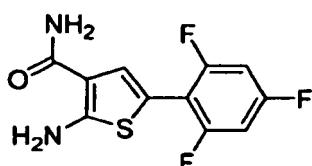
20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO) (*representa isómero menor): 7,22 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7,08 (m, 2 H) *, 6,44 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) *, 5,57 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 5,02 (d, J = 6,2 Hz, 1 H) *, 3,64 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H) *.



Etapa 2: (2,4,6-Trifluorofenil)acetaldehído

25 El compuesto del título se preparó a partir de 1,3,5-trifluoro-2-[(E, Z)-2-metoxivinil]benceno (5,87 g, 31,2 mmol) como material de partida, de acuerdo con el procedimiento general descrito en Intermedio 3, Etapa 2.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO): 9,63 (s, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 3,84 (s, 2 H).

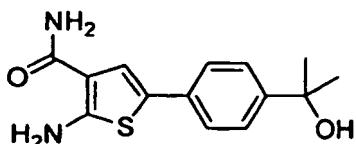


Etapa 3: 2-Amino-5-(2,4,6-trifluorofenil)tiofeno-3-carboxamida

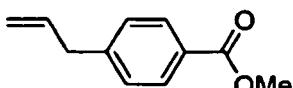
30 El compuesto del título se preparó a partir de (2,4,6-trifluorofenil)acetaldehído (3,64 g, 20,9 mmol) como material de partida, de acuerdo con el procedimiento general descrito en Intermedio 3, Etapa 3.

Calc. para C₁₁H₈F₃N₂OS [M+H]: 273, Encontrado: 273.

Intermedio 5



2-Amino-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



5

Etapa 1: Procedimiento General para la Preparación de Alilbencenos a partir de Yodobencenos 4-Alilbenzoato de metilo

Un matraz de 100 ml que contenía cianuro de cobre (I) (0,854 g, 9,54 mmol) y cloruro de litio (0,809 g, 19,08 mmol) se puso al vacío, se calentó a 150 °C durante 90 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Un matraz de 500 ml que contenía una solución de 4-yodobenzoato de metilo (12,5 g, 47,7 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml), en una atmósfera de argón, se enfrió a -25 °C y se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio (49,1 ml, 1 M, 49,1 mmol) durante 16 minutos mientras la temperatura interna se mantenía a, o por debajo de, -20 °C. Después de 45 minutos, el cianuro de cobre (I) y el cloruro de litio se disolvieron en tetrahidrofurano (20 ml) con ultrasonidos, y la solución resultante se transfirió a la mezcla de reacción de color naranja, transparente mediante una cánula.

Después de 25 minutos más, se añadió bromuro de alilo (4,13 ml, 47,7 mmol) durante 10 min mientras la temperatura de reacción se mantenía por debajo de -15 °C, y después el matraz de reacción se mantuvo a -5 °C durante 24 horas. Despues, se añadieron 60 ml de 9:1 de NH₄Cl (sat):NH₃ (sat), seguido de 50 ml de agua y 200 ml de diclorometano.

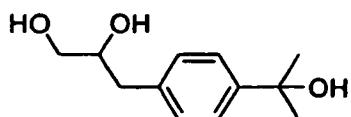
Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de agua y después se diluyeron con 100 ml de diclorometano y 100 ml de cloroformo. La fase orgánica se lavó con 150 ml de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un aceite y un sólido. El aceite se filtró a través de un lecho de algodón y después todo el matraz se enjuagó con hexanos (4 x 2 ml); estos enjuagues se combinaron con el aceite después del filtrado a través de algodón. La concentración de esta solución produjo el compuesto del título.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO): 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,93 (m, 1 H), 5,07 (m, 1 H), 5,05 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,41 (d, J = 6,7 Hz, 1 H).



Etapa 2: 2-(4-Alilfenil)propan-2-ol

Una solución de 4-alilbenzoato de metilo (5,66 g, 32,1 mmol) en tetrahidrofurano (37 ml) a 0 °C, en una atmósfera de argón, se cargó con una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3 M, 26,8 ml, 80 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se enfrió a 0 °C después de cuatro horas, momento en el que se añadió lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), seguido de éter dietílico (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO): 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,90 (m, 1 H), 5,02 (m, 1 H), 4,99 (m, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 3,27 (m, 2 H), 1,35 (s, 6 H).

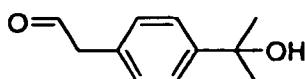


Etapa 3: 3-[4-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]propano-1,2-diol

A una mezcla bifásica de 2-(4- alilfenil)propan-2-ol (5,53 g, 31,4 mmol) y N-óxido de N-metilmorfolina (3,86 g, 32,9 mmol) en acetona (11 ml) y agua (22 ml) se le añadió tetraóxido de osmio (3,14 ml, 0,157 mmol) con agitación

vigorosa. Después de 24 horas, se añadieron ditionita (0,15 g), florisilo (1,5 g) y agua (8 ml) y se dejó en agitación durante 15 minutos más antes de filtrar a través de una capa de Celite. El filtro se aclaró con acetona (2 x 5 ml, después 2 x 10 ml), y el filtrado se concentró por evaporación rotatoria para retirar la acetona. El líquido restante se diluyó con 9:1 de cloroformo:isopropanol (20 ml) y cloruro de hidrógeno acuoso (1 M, 20 ml), las fases se separaron y la fase ácida (pH = 1) se extrajo con 9:1 de cloroformo:isopropanol (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 3:1 de agua:salmuera (12 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). Las fases acuosas se combinaron y se saturaron con cloruro sódico sólido agitando durante 90 minutos, y después se extrajo con 9:1 de cloroformo:isopropanol (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 5-20 %/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO): 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,86 (s, 1 H), 4,50 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,47 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 2,67 (dd, J = 13,8, 8,8 Hz, 1 H), 2,43 (dd, J = 13,6, 7,6 Hz, 1 H), 1,35 (s, 6 H).

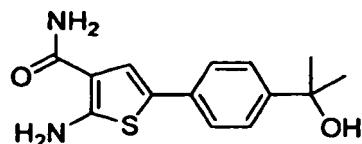


15 Etapa 4: [4-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]acetaldehído

Una mezcla bifásica de 3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propano-1,2-diol (5,44 g, 25,9 mmol) en agua (85 ml) y éter dietílico (170 ml) se cargó con peroxidato sódico (11,07 g, 51,7 mmol) y se agitó vigorosamente durante dos horas. Despues, la mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (50 ml) y tiosulfato sódico acuoso saturado (50 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron.

Para retirar el agua restante, el material concentrado se disolvió en diclorometano (70 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO): 9,63 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,95 (s, 1 H), 3,68 (d, J = 2,0 Hz, 2 H), 1,35 (s, 6 H).



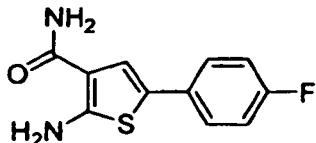
25

Etapa 5: 2-Amino-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

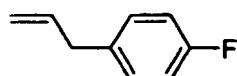
El compuesto del título se preparó usando [4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]acetaldehído (3,65 g, 20,5 mmol) como material de partida, de acuerdo con el procedimiento general de síntesis de tiofeno en el Intermedio 3, Etapa 3.

Calc. para C₁₄H₁₇N₂O₂S [M+H]⁺ : 277, Encontrado: 277.

30 Intermedio 6



2-Amino-5-(4-fluorobenzenil)tiofeno-3-carboxamida

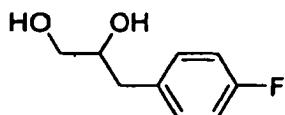


Etapa 1: 1-Alil-4-fluorobenceno

35 Se añadió gota a gota bromuro de alilo (4,33 ml, 50 mmol) a una solución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (50 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y éter dietílico (25 ml). Despues de 16 horas, la suspensión de reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el

compuesto del título.

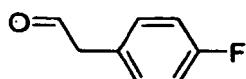
RMN ^1H (600 MHz, DMSO): 7,18 (m, 2 H), 7,08 (d, 2 H), 5,90 (m, 1 H), 5,03 (m, 1 H), 5,00 (m, 1 H), 3,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 2 H).



5 Etapa 2: 3-(4-Fluorofenil)propano-1,2-diol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Intermedio 5, Etapa 3, usando 1-aliil-4-fluorobenceno (3,76 g, 27,6 mmol) como material de partida.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO): 7,18 (m, 2 H), 7,02 (m, 2 H), 4,52 (m, 2 H), 3,55 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,72 (dd, $J = 13,7, 4,6$ Hz, 1 H), 2,46 (m, 1 H).

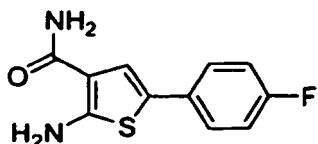


10

Etapa 3: (4-Fluorofenil)acetaldehído

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en Intermedio 5, Etapa 4, usando 3-(4-fluorofenil)propano-1,2-diol (3,69 g, 21,7 mmol) como material de partida.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO): 9,63 (t, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,14 (m, 2 H), 3,78 (d, $J = 1,5$ Hz, 2 H).



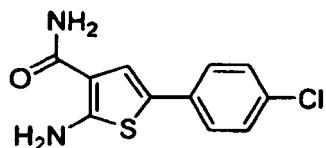
15

Etapa 4: 2-Amino-5-(4-fluorofenil)thiopheno-3-carboxamida

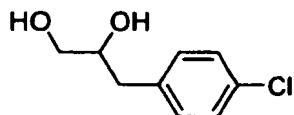
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de síntesis de tiofeno en el Intermedio 3, Etapa 3, usando (4-fluorofenil)acetaldehído (2,93 g, 21,2 mmol) como material de partida.

Calc. para C₁₁H₁₀FN₂OS [M+H]⁺: 237, Encontrado: 237.

20 Intermedio 7



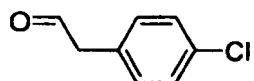
2-Amino-5-(4-chlorophenyl)thiopheno-3-carboxamida



Etapa 1: 3-(4-Chlorofenil)propano-1,2-diol

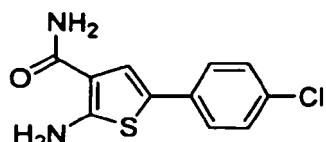
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en Intermedio 5, Etapa 3, usando 1-aliil-4-clorobenceno (6,19 g, 40,6 mmol) como material de partida.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO): 7,24 (d, 2 H), 7,18 (d, 2 H), 4,56 (m, 2 H), 3,55 (m, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,72 (dd, 1 H), 2,46 (m, 1 H).

**Etapa 2: (4-Chlorofenil)acetaldehido**

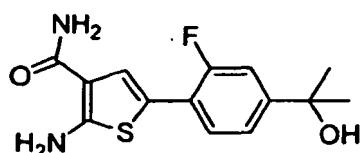
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en Intermedio 5, Etapa 4, usando 3-(4-clorofenil)propano-1,2-diol (5,42 g, 29,0 mmol) como material de partida.

- 5 RMN ^1H (600 MHz, DMSO): 9,63 (t, 1 H), 7,36 (d, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 3,77 (d, 2 H).

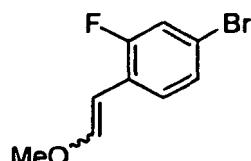
**Etapa 3: 2-Amino-5-(4-chlorophenyl)tiofeno-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de síntesis de tiofeno en Intermedio 3, Etapa 3, usando (4-clorofenil)acetaldehido (4,04 g, 26,1 mmol) como material de partida.

- 10 Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{OS} [\text{M}+\text{H}]^+$: 253, Encontrado: 253.

Intermedio 8

2-Amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

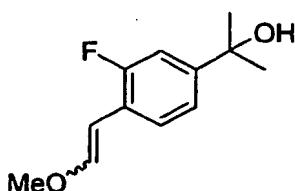


- 15 Etapa 1. 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)vinil metil éter

Se suspendió cloruro de metoximetil trifenilfosfonio (147 g, 0,48 mol) en tetrahidrofurano (1,5 l) en una atmósfera de argón, se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones *t*-BuOK (51,6 g, 0,46 mol). Después, se añadió una solución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (40,6 g, 0,2 mol) en tetrahidrofurano (500 ml) a la mezcla de reacción. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x).

- 20 Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título.

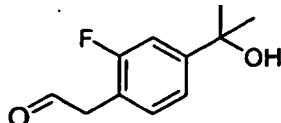
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,2-7,3 (m, 3H), 6,2 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 3,7 (s, 3H).

**Etapa 2. 2-(3-Fluoro-4-[2-metoxivinil]fenil)propan-2-ol**

- 25 A una solución del compuesto 2-(4-bromo-2-fluorofenil)vinil metil éter (115,5 g, 0,5 mol) en tetrahidrofurano (666 ml) a -78 °C se le añadió *n*-butillitio (240 ml de 2,5 M en hexanos, 0,6 mol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una solución de acetona (37,7 g, 0,65 mol) en tetrahidrofurano (283 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Después, la solución de reacción se calentó lentamente a 0 °C, se agitó durante 30 minutos y después a

temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (300 ml) para detener la reacción. La mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,9-7,3 (m, 3H), 6,2 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

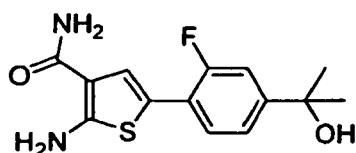


5

Etapa 3. [2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]acetaldehido

A una solución a temperatura de 2-(3-fluoro-4-[2-metoxivinil]fenil)propan-2-ol (100 mg, 0,48 mmol) en acetona (5 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico acuoso 4 M (5 ml, 20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después, la mezcla se diluyó con 25 ml de agua y 50 ml de éter dietílico. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,76 (s, 1H), 7,14-7,28 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 1,57 (s, 6H).

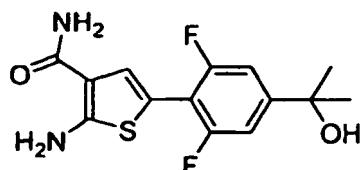
10



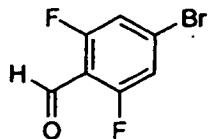
Etapa 4. [2-Amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]fenoil]tiofeno-3-carboxamida

15 Una solución de [2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoil]acetaldehido (74,5 g, 0,38 mol) en dimetilformamida seca (240 ml) se trató con 2-cianoacetamida (44,5 g, 0,53 mmol) y azufre (17 g, 0,53 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (53,6 g, 0,53 mmol) a la mezcla de reacción usando un baño de hielo para controlar la exotermia resultante. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en una mezcla de hielo-agua (800 ml) y acetato de etilo (80 ml). Se formó una emulsión y el material insoluble se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas se concentraron al vacío y el residuo resultante se combinó con la torta de filtro de la filtración anterior. Este material combinado se lavó con acetato de etilo. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 7,55 (s, 4H), 7,46 (s, 4H), 7,41 (t, 1H), 6,23-6,26 (a, 2H), 5,11 (s, 1H), 1,39 (s, 6H).
Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 295; encontrado 295.

25 Intermedio 9

2-Amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoil]tiofeno-3-carboxamida



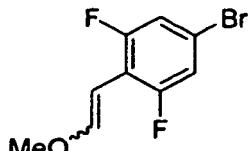
Etapa 1. 4-Bromo-2,6-difluorobenzaldehido

30 A una solución de diisopropilamina (93 ml, 0,66 mol) en tetrahidrofurano seco (300 ml) a -50 °C se le añadió gota a gota n-BuLi (212 ml de 2 M en hexanos, 0,53 mol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, esta solución se añadió gota a gota a una solución enfriada (-75 °C) de 1-bromo-3,5-difluorobenceno (84 g, 0,44 mol) en tetrahidrofurano seco (900 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante una hora. Se añadió dimetilformamida seca (63,6 ml, 0,82 mol) y la mezcla se agitó durante dos horas. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se vertió en ácido clorhídrico acuoso 1 M

35

enfriado (1 l). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases combinadas se secaron, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dar el producto en bruto. El material en bruto se recristalizó en acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,16 (s, 1H), 7,66 (d, 2H).

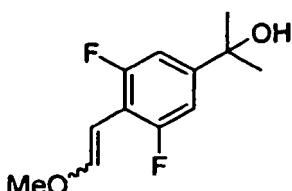


5

Etapa 2. 2-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)vinil metil éter

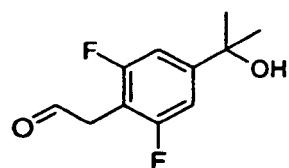
Se suspendió cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1133 g, 3,7 mol) en tetrahidrofurano (7,0 l), en una atmósfera de argón, y se agitó con refrigeración de hielo-agua. Se añadió en porciones t-BuOK (397 g, 3,54 mol). Después, se añadió una solución de 4- bromo-2,6-difluorobenzaldehído (340 g, 1,54 mol) en tetrahidrofurano (2,7 l) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, la solución se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,02 (d, 2H), 6,30 (d, 0,3H), 5,70 (d, 0,6H), 5,10 (d, 0,3H), 3,75 (s, 3H).



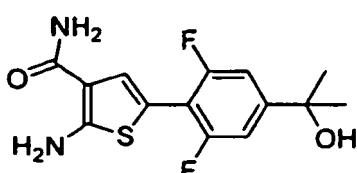
15 Etapa 3. 2-{3,5-Difluoro-4-[2-methoxivinyl]fenil}propan-2-ol

A una solución enfriada de (- 78 °C) de 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)vinil metil éter (45 g, 0,18 mol) en metil terc-butil éter (300 ml) se le añadió n-BuLi (75 ml de 2,5 M en hexanos, 0,19 mol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante una hora. Una solución de acetona (13,6 g, 0,24 mol) en metil terc-butil éter (100 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó a -78 °C durante dos horas. Se añadió agua (90 ml) para detener la reacción. La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas se secaron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,35 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 5,72 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).



Etapa 4. [2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]acetaldehído

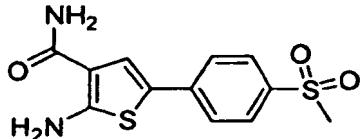
Una solución de 2-{3,5-difluoro-4-[2-methoxivinyl]fenil}propan-2-ol (5,0 g, 22 mmol) en acetona (25 ml) se añadió gota a gota a ácido clorhídrico acuoso 4 M (25 ml, 100 mmol) con refrigeración de hielo-agua, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. Después, la fase orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,70 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,50 (s, 6H).



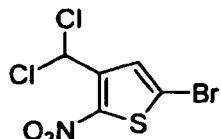
Etapa 5. 2-Amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

Una solución de [2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]acetaldehído (84,5 g, 0,395 mol) en dimetilformamida seca (250 ml) se trató con 2-cianoacetamida (36,5 g, 0,434 mol) y azufre (13,9 g, 0,434 mol). Se añadió gota a gota trietilamina (43,8 g, 0,434 mol) a la mezcla de reacción usando un baño de hielo para controlar el calor liberado.

- 5 La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en una mezcla de hielo-agua (2500 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se formó una emulsión y el material insoluble se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se combinó con la torta de filtro de la filtración anterior. Este material combinado se lavó con acetato de etilo. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título.
- 10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 7,50 (s, 4H), 7,18 (d, 2H), 6,70-6,90 (a, 1H), 5,25 (s, 1H), 1,40 (s, 6H). Calc. para C₁₄H₁₅FN₂O₂S [M+H]⁺: 313; encontrado 313.

Intermedio 10

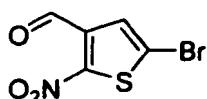
2-Amino-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]thiophene-3-carboxamide



15

Etapa 1. 5-Bromo-3-(dichlorometil)-2-nitrothiophene

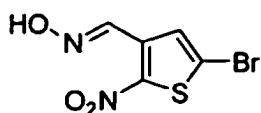
Una solución de 2-bromo-5-nitrothiopheno (29 g, 139 mmol) y cloroformo (12,37 ml, 153 mmol) en DMF (110 ml) se añadió gota a gota a una solución de terc-butóxido potásico (62,6 g, 558 mmol) en THF (225 ml)/DMF (180 ml). La temperatura interna se supervisó y se mantuvo a < -60 °C durante la adición. Después de completar la adición, la reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió HCl 2 N y los productos se extrajeron en EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 % hexanos) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. RMN ^1H (600 MHz, DMSO): 7,88 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H).



25

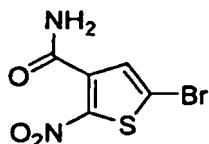
Etapa 2. 5-Bromo-2-nitrothiophene-3-carbaldehyde

Se agitaron 5-bromo-3-(dichlorometil)-2-nitrothiopheno (60,5 g, 208 mmol) y cloruro de cinc (113 g, 832 mmol) en ácido fórmico a reflujo (800 ml) durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y los productos se extrajeron en EtOAc (4 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. RMN ^1H (600 MHz, DMSO): 10,27 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H).

Etapa 3. Oxima de 5-bromo-2-nitrothiophene-3-carbaldehyde

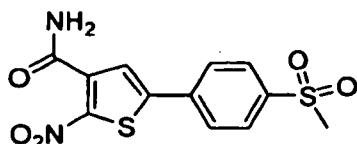
Se agitaron 5-bromo-2-nitrothiophene-3-carbaldehyde (22,5 g, 95 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (6,96 g, 100 mmol) y acetato sódico (8,21 g, 100 mmol) en etanol (225 ml) a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, se añadió NaHCO₃ saturado y los productos se extrajeron en EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el

compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.
Calc. para $C_5H_4BrN_2O_3S$ [M+1]⁺: 251, 253, Encontrado: 251, 253.



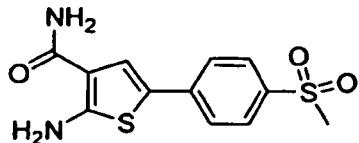
Etapa 4. 5-Bromo-2-nitrotiofeno-3-carboxamida

- 5 Se recogieron oxima de 5-bromo-2-nitrotiofeno-3-carbaldehído (45 g, 179 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (2,73 g, 14,34 mmol), dppe (1,428 g, 3,58 mmol) y Ru ($PPh_3)_3(CO)H_2$ (3,29 g, 3,58 mmol) en tolueno (750 ml). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con N_2 (3 x) antes de agitar a 111 °C en una atmósfera de N_2 durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por chromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %tolueno) para dar el compuesto del título en forma de agujas de color pardo después de recristalizar en EtOH-hexanos. RMN 1H (600 MHz, DMSO): 8,07 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H).
- 10 10 Se recogieron oxima de 5-bromo-2-nitrotiofeno-3-carbaldehído (45 g, 179 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (2,73 g, 14,34 mmol), dppe (1,428 g, 3,58 mmol) y Ru ($PPh_3)_3(CO)H_2$ (3,29 g, 3,58 mmol) en tolueno (750 ml). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con N_2 (3 x) antes de agitar a 111 °C en una atmósfera de N_2 durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por chromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %tolueno) para dar el compuesto del título en forma de agujas de color pardo después de recristalizar en EtOH-hexanos. RMN 1H (600 MHz, DMSO): 8,07 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H).



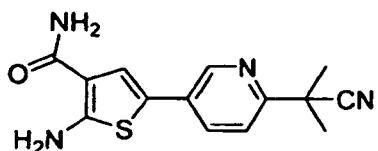
Etapa 5. 5-[4-(Metilsulfonil)fenil]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida

- 15 Se recogieron 5-bromo-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (1 g, 3,98 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (1,236 g, 4,38 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,230 g, 0,199 mmol) en THF (14 ml)/ Na_2CO_3 2 N (6 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante una noche. Se alcanzó temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se trituró en EtOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.
RMN 1H (600 MHz, DMSO): 8,13 (s, 1 H), 8,10 (d, 2 H), 7,99 (d, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 3,25 (s, 3 H).

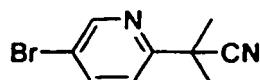


- 20 20 Se recogieron 5-bromo-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (0,96 g, 2,94 mmol) y Pt/C, dopado con V (0,191 g, 0,029 mmol) en MeOH (60 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de globo de H_2 durante 90 minutos. El catalizador se retiró filtrando a través de Celite, que posteriormente se lavó con DMF. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró en EtOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo oscuro. RMN 1H (600 MHz, DMSO): 7,81 (m, 3 H), 7,70 (s, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 7,31 (s a, 1 H), 6,89 (s a, 1 H), 3,15 (s, 3 H). Calc. para $C_{12}H_{13}N_2O_3S_2$ [M+H]⁺: 297, Encontrado: 297.

Intermedio 11



- 30 30 2-Amino-5-[6-(1-ciano-1-metiletil)piridin-3-il]tiofeno-3-carboxamida

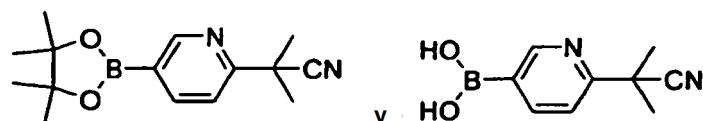


Etapa 1: 2-(5-Bromopiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo

Se puso 2,5-dibromopiridina (2 g, 8,44 mmol) en un vial que se evacuó y se cargó de nuevo con argón tres veces. Después, se añadió dioxano anhidro (8,4 ml) y la suspensión se agitó. En un vial separado, se añadió 2-metilpropanonitrilo (0,76 ml, 8,44 mmol) a una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-ida sódica (28,1 ml de 0,6 M en tolueno, 16,9 mmol). Esto se agitó durante 10 minutos y despues se añadió a la suspensión. La reacción se calentó a 70 °C durante 1,5 horas. Después, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-75 % en hexano) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 8,75 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 1,70 (s, 6H).

5

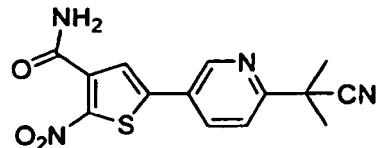
10

**Etapa 2: 2-Metil-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]propanonitrilo y ácido [6-(1-ciano-1-metiletil)piridin-3-il]borónico**

Se recogieron 2-(5-bromopiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (300 mg, 1,33 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (355 mg, 1,40 mmol), aducto de diclorobis-(1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno)paladio-diclorometano (54,4 mg, 0,067 mmol) y acetato potásico (392 mg, 4,00 mmol) en dioxano desgasificado (9 ml). La suspensión se calentó a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se recogieron en metanol y ácido clorhídrico 1 N (3 ml) y la solución se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se recogió en bicarbonato sódico acuoso y se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida, y el sólido resultante se purificó por HPLC de fase inversa para producir una mezcla de los compuestos del título en forma de sales de ácido trifluoroacético. EM para el ácido borónico: Calc. para C₉H₁₂BN₂O₂ [M+H]⁺: 191, Encontrado: 191.

15

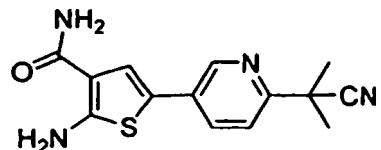
20

**Etapa 3: 5-[6-(1-Ciano-1-metiletil)piridin-3-il]-2-nitrotifeno-3-carboxamida**

Una mezcla de 2-metil-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]propanonitrilo y ácido [6-(1-ciano-1-metiletil)piridin-3-il]borónico en forma de sales de ácido trifluoroacético (260 mg, aprox. 0,673 mmol combinado), 5-bromo-2-nitrotifeno-3-carboxamida (169 mg, 0,673 mmol) (Intermedio 10, Etapa 4) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (38,9 mg, 0,034 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano totalmente desgasificado (2,7 ml) y carbonato sódico acuoso 2 M totalmente desgasificado (0,7 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas. Después, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua (2 x) y salmuera (2 x). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título. Calc. para C₁₄H₁₃N₄O₃S [M+H]⁺: 317, Encontrado: 317.

30

35

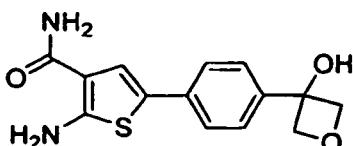
**Etapa 4: 2-Amino-5-[6-(1-ciano-1-metiletil)piridin-3-il]tiofeno-3-carboxamida**

Reducción de nitró, Procedimiento B: Se pusieron 5-[6-(1-ciano-1-metiletil)piridin-3-il]-2-nitrotifeno-3-carboxamida (95 mg, 0,29 mmol) y cloruro de hierro (III) (2,33 mg, 0,014 mmol) en un vial. El vial se evacuó y se cargó de nuevo con argón tres veces. Se añadió metanol desgasificado (4,1 ml) y la solución se calentó a 65 °C durante 10 minutos. Después se añadió hidrato de hidrazina (0,04 ml, 0,86 mmol) y la reacción se agitó a 65 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

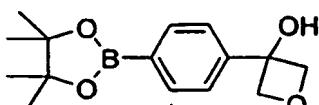
40

RMN ^1H (600 MHz, d6-DMSO): δ 8,82 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 1,70 (s, 6H).

Intermedio 12



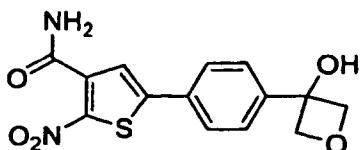
2-Amino-5-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida



5

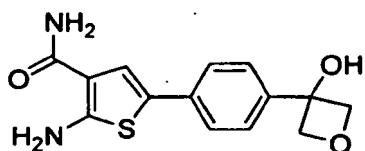
Etapa 1. 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]oxetan-3-ol

Se recogieron 1,4-dibromobenceno (3,3 g, 13,99 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,91 ml, 14,27 mmol) en THF (60 ml) y se enfriaron a -78 °C antes de añadir gota a gota t-BuLi (16,46 ml, 28,0 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 40 minutos, se añadió más cantidad de t-BuLi (16,46 ml, 28,0 mmol). Después de 30 minutos, se añadió oxetan-3-ona (1,01 g, 13,99 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió agua seguido de NH₄Cl saturado y los productos se extrajeron en EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 6-50 %- hexanos) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (600 MHz, DMSO): δ 7,67 (d, 2 H), 7,59 (d, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 4,74 (d, 2 H), 4,60 (d, 2 H), 1,26 (s, 12 H).



Etapa 2. 5-[4-(3-Hidroxioxetan-3-il)fenil]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida

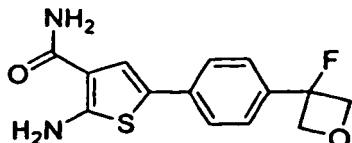
Se recogieron 5-bromo-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (Intermedio 10, Etapa 4) (1,44 g, 5,74 mmol), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]oxetan-3-ol (1,821 g, 6,60 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (0,331 g, 0,287 mmol) en THF (25 ml)/Na₂CO₃ 2 N (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron NH₄Cl saturado y EtOAc. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 5-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida en forma de un sólido de color pardo (lote 1). La fase orgánica del filtrado se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío mientras se cargaba sobre sílice. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 12-100 %-hexanos seguido de MeOH al 0-10 %-EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja después de recristalización en EtOH (lote 2). RMN ^1H (600 MHz, DMSO): δ 8,11 (s, 1 H), 7,86 (m, 3 H), 7,73 (s, 1 H), 7,69 (d, 2 H), 6,48 (s, 1 H), 4,76 (d, 2 H), 4,65 (d, 2 H).



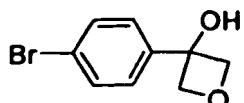
30 Etapa 3. 2-Amino-5-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la reducción de nitro, Procedimiento A en el Ejemplo 10, Etapa 6, usando 5-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (1,284 g, 4,01 mmol) como material de partida.

35 RMN ^1H (600 MHz, DMSO): 7,54 (s, 1H), 7,52 (d, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,37 (d, 2 H), 7,25 (s a, 1 H), 6,79 (s a, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 4,72 (d, 2 H), 4,64 (d, 2 H).

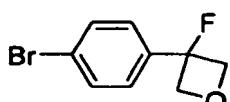
Intermedio 13

2-Amino-5-[4-(3-fluorooxetan-3-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida

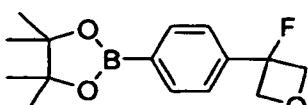
5 Etapa 1. 3-(4-Bromofenil)oxetan-3-ol

Se recogió 1,4-dibromobenceno (2 g, 8,48 mmol) en THF (35 ml) y se enfrió a -78 °C antes de añadir gota a gota n-BuLi (3,39 ml, 8,48 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 30 minutos, se añadió oxetan-3-ona (0,611 g, 8,48 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el que se añadieron agua y NH₄Cl saturado y los productos se extrajeron en EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 6-50 %-hexanos) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (d, 2 H), 7,48 (d, 2 H), 4,88 (d, 2 H), 4,84 (d, 2 H), 2,63 (s, 1 H).

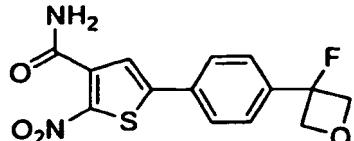
15 Etapa 2. 3-(4-Bromofenil)-3-fluorooxetano

Se recogió 3-(4-bromofenil)oxetan-3-ol (1,55 g, 6,77 mmol) en DCM (100 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió DAST (1,073 ml, 8,12 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 90 minutos, seguido de 0 °C durante 20 minutos. Se añadió NaHCO₃ saturado y los productos se extrajeron en DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %-hexanos) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (d, 2 H), 7,42 (d, 2 H), 5,08 (dd, 2 H), 4,80 (dd, 2 H).

Etapa 3. 2-[4-(3-Fluorooxetan-3-il)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

25 Se recogieron 3-(4-bromofenil)-3-fluorooxetano (0,35 g, 1,515 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,404 g, 1,590 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,062 g, 0,076 mmol) y acetato potásico (0,446 g, 4,54 mmol) en dioxano (10 ml) en un vial para microondas de 20 ml. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. Se añadió NH₄Cl saturado y los productos se extrajeron en EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 2-20 %-hexanos) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

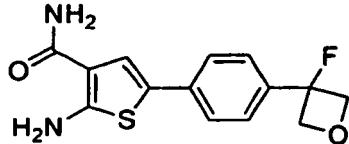
30 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 5,09 (dd, 2 H), 4,85 (dd, 2 H), 1,33 (s, 12 H).



Etapa 4. 5-[4-(3-Fluorooxetan-3-il)fenil]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida

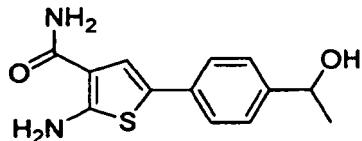
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Intermedio 10, Etapa 5, usando 5-bromo-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (Intermedio 10, Etapa 4) (0,31 g, 1,23 mmol) y 2-[4-(3-fluorooxetan-3-il)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,378 g, 1,36 mmol) como materiales de partida.

5 RMN ^1H (600 MHz, DMSO): δ 8,12 (s, 1 H), 7,94 (d, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 4,93 (m, 4 H).

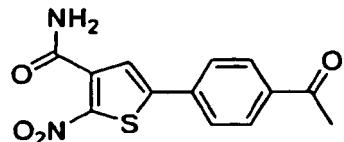
Etapa 5. 2-Amino-5-[4-(3-fluorooxetan-3-il)fenil]tiofeno-3carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Intermedio 10, Etapa 6 usando 5-[4-(3-fluorooxetan-3-il)fenil]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (272 mg, 0,84 mmol) como material de partida.

10 Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 293, Encontrado: 293.

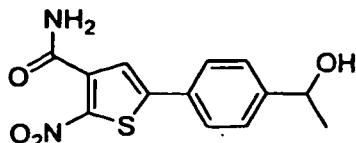
Intermedio 14

2-Amino-5-[4-(1-hidroxietil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

15 Etapa 1. 5-(4-Acetylphenyl)-2-nitrotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Intermedio 10, Etapa 5 usando 5-bromo-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (Intermedio 10, Etapa 4) (0,5 g, 1,992 mmol) y ácido (4-acetylphenyl)borónico (0,392 g, 2,390 mmol) como materiales de partida.

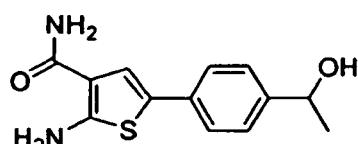
RMN ^1H (600 MHz, DMSO): 8,12 (s, 1 H), 8,00 (m, 4 H), 7,88 (s, 2 H), 2,58 (s, 3 H).



20

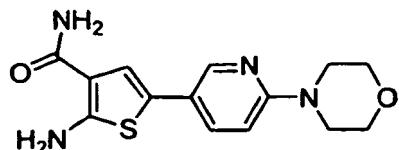
Etapa 2. 5-[4-(1-Hidroxietil)fenil]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida

Se recogió 5-(4-acetylphenyl)-2-nitrotiophene-3-carboxamida (0,21 g, 0,723 mmol) en MeOH (4 ml), seguido de la adición de borohidruro sódico (0,027 g, 0,723 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua y los productos se trajeron en EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (600 MHz, DMSO): δ 8,10 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,7 (d, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,43 (d, 2 H), 5,26 (d, 1 H), 4,73 (m, 1 H), 1,30 (t, 3 H).

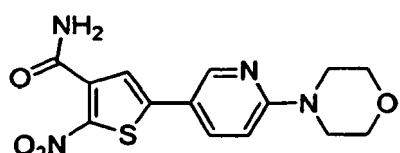


Etapa 3. 2-Amino-5-[4-(1-hidroxietil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

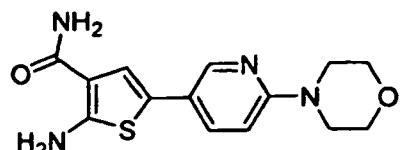
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Intermedio 10, Etapa 6, usando 5-[4-(1-hidroxietil)fenil]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (198 mg, 0,68 mmol) como material de partida. Calc. para $C_{13}H_{15}N_2O_2S$ $[M+H]^+$: 263, Encontrado: 263.

5 **Intermedio 15**

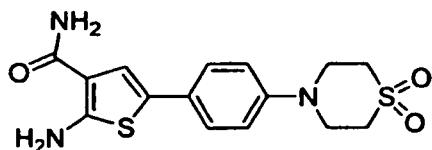
2-Amino-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: 5-(6-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)-2-nitrotiofeno-3-carboxamida**

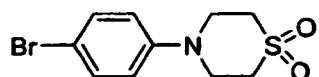
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (Intermedio 10, Etapa 4) (2,50 g, 9,96 mmol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il] morfolina (2,89 g, 9,96 mmol) de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermedio 10, Etapa 5. Calc. para $C_{14}H_{15}N_4O_4S$ $[M+H]^+$: 335, Encontrado: 335.

**Etapa 2: 2-Amino-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida**

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (2,77 g, 8,28 mmol) de acuerdo con el procedimiento general descrito en Intermedio 11, Etapa 4 (procedimiento de reducción de nitrógeno B). Calc. para $C_{14}H_{17}N_4O_2S$ $[M+H]^+$: 305, Encontrado: 305.

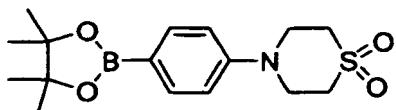
Intermedio 16

- 20 2-Amino-5-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: 1,1-Dióxido de 4-(4-bromo-fenil)-tiomorfolina**

- 25 Se añadió gota a gota 1,1'-sulfonildietheno divinil sulfona (25 g, 21,18 mmol; 0,02 M en propano-2-ol) a una solución de reflujo agitada de 4-bromoanilina (36,44 g, 21,18 mmol; 0,01 M en propano-2-ol/agua, 1:1). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua, seguido de hexano/éter dietílico (1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Las aguas madre se concentraron a la mitad del volumen a presión reducida, se enfriaron a temperatura ambiente y el precipitado se recogió y se lavó como antes.

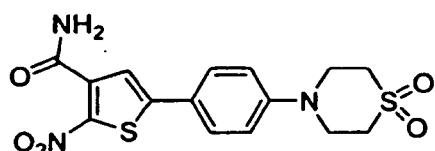
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,1 (t, 4 H, J = 5,68), 3,81 (t, 4 H, J = 5,24), 6,79 (d, 2 H, J = 9,04), 7,38 (d, 2 H, J = 9,0).



Etapa 2: 1,1-Dióxido de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-tiomorfolina

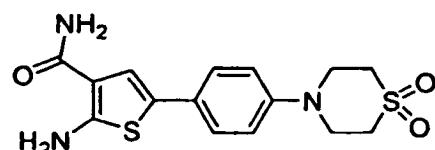
Se disolvió 1,1-diÓxido de 4-(4-bromo-fenil)-tiomorfolina (46 g, 159 mmol) en dioxano (1 l). Posteriormente, se añadieron bispinacolatodiborano (60,6 g, 239 mmol) y PdCl_2 ($dppf$)₂ (5,82 g, 7,9 mmol) y se desgasificó con argón mientras se agitaba. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 30 min y se añadió acetato potásico (46,7 g, 47 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a refluo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (800 ml). La fase de acetato de etilo se lavó con agua (2 x 250 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó sobre chromatografía en columna sobre gel de sílice, usando acetato de etilo al 20 % en hexano. La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco amarillento. El sólido se lavó con hexano/éter dietílico (1: 1) para proporcionar un sólido puro de color blanco del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,33 (s, 12 H), 3,1 (t, 4 H, J = 5,32), 3,92 (t, 4 H, J = 5,12), 6,86 (d, 2 H, J = 8,64), 7,73 (d, 2 H, J = 8,6).



Etapa 3: 5-[4-(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida

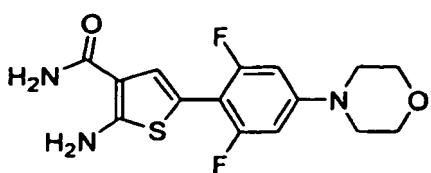
El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (Intermedio 10, Etapa 4) (300 mg, 1,20 mmol) y 1,1-diÓxido de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]tiomorfolina (403 mg, 1,20 mmol) de acuerdo con el procedimiento general descrito en Intermedio 10, Etapa 5, Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ [M+H]: 382, Encontrado: 382.

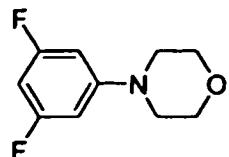


Etapa 4: 2-Amino-5-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida

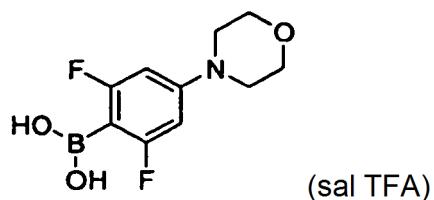
El compuesto del título se preparó a partir de 5-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (366 mg, 0,96 mmol) de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermedio 10, Etapa 6 (procedimiento de reducción de nitrógeno A). Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ [M+H]: 352, Encontrado: 352.

Intermedio 17

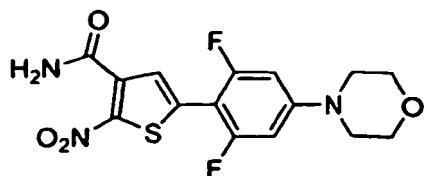


2-Amino-5-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)tolueno-3-carboxamidaEtapa 1: 4-(3,5-Difluorofenil)morfolina

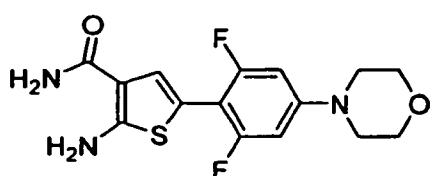
- 5 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con 1-bromo-3,5-difluorobenceno (1,79 ml, 15,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,85 g, 0,93 mmol), X-PHOS (2,22 g, 4,66 mmol) y carbonato potásico (4,73 g, 34,2 mmol). El tubo se evació y se cargó de nuevo con argón 3 x. Se añadió terc-amil alcohol totalmente desgasificado (51 ml), seguido inmediatamente de la adición de morfolina (2,71 ml, 31,1 mmol). Después, el tubo se cerró herméticamente y se puso en un baño de aceite a 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se recogió en éter dietílico y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, éter dietílico al 0-17 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO): δ 6,61 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,14 (m, 4H).
- 10

Etapa 2: Ácido (2,6-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)borónico (sal TFA)

- 15 A una solución de diisopropilamina (2,4 ml, 16,8 mmol) en tetrahidrofurano (43,5 ml) a -78 °C se le añadió n-butillitio (9 ml, 14,4 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después se enfrió de nuevo a -78 °C. Una solución de 4-(3,5-difluorofenil)morfolina (2,6 g, 13,1 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos a -78 °C, se añadió gota a gota borato de trimetilo (4,4 ml, 39,4 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se detuvo con ácido clorhídrico acuoso 2 N y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 %/agua + modificador de TFA al 0,05 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. Calc. para C₁₀H₁₃BF₂NO₃ [M+H]: 244; encontrado 244.
- 20

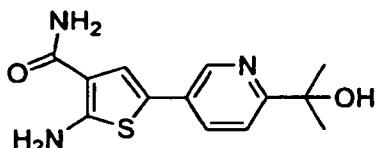


- 25
- El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Intermedio 10, Etapa 5, usando 5-bromo-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (Intermedio 10, Etapa 4) (582 mg, 2,32 mmol) y ácido (2,6-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil) borónico (sal TFA) (830 mg, 2,33 mmol) como materiales de partida.
- 30 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO): δ 8,11 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,89 (d, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,33 (m, 4H).

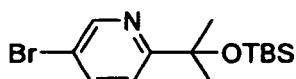


Etapa 4: 2-Amino-5-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)tolueno-3-carboxamida

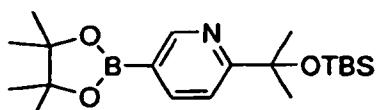
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Intermedio 11, Etapa 4 (procedimiento de reducción de nitro B), usando 5-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-2-nitrotolueno-3-carboxamida (292 mg, 0,79 mmol) como material de partida. Calc. para $C_{15}H_{16}F_2N_3O_2S$ [M+H]⁺: 340; encontrado 340.

5 Intermedio 18

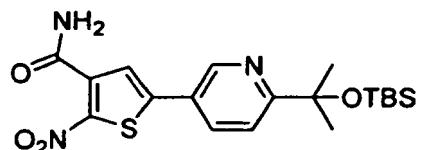
2-Amino-5-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]tolueno-3-carboxamida

Etapa 1: 5-Bromo-2-(1-{[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-metiletil)piridina

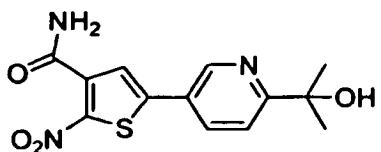
- 10 A una solución de 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (1,20 g, 5,55 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento en Tetrahedron Lett. 2000, 41, 4335) y 2,6-lutidina (1,29 ml, 11,11 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) se le añadió TBSOTf (1,91 ml, 8,33 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/hexanos), lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Calc. para C₁₄H₂₅BrNOSi [M+H]⁺ 330, encontrado 330.
- 15

Etapa 2: 2-(1-{[terc-Butil(dimethyl)silyl]oxy}-1-metiletil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

- Una solución de 5-bromo-2-(1-{[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-metiletil)piridina (1,63 g, 4,93 mmol) en THF (30 ml) se enfrió a -78 °C, seguido de la adición de n-butillitio (2,5 M en hexanos, 2,17 ml, 5,43 mmol). Después de 5 min a -78 °C, se añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,31 ml, 6,41 mmol) en THF (5,0 ml) y la reacción se mantuvo a -78 °C durante 10 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se detuvo con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida del residuo en bruto (EtOAc al 0-50 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO- d₆) δ 8,65 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,26 (s, 12H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapa 3: 5-[6-(1-{[terc-Butil(dimethyl)silyl]oxy}-1-metiletil)piridin-3-il]-2-nitrotolueno-3-carboxamida

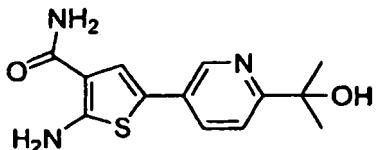
- Se combinaron 5-bromo-2-nitrotolueno-3-carboxamida (602 mg, 2,40 mmol), 2-(1-{[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-metiletil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (905 mg, 2,40 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (139 mg, 0,12 mmol) en un vial y se evacuaron/cargaron de nuevo con nitrógeno. Se añadieron THF (5,6 ml) y Na₂CO₃ 2 N (2,4 ml), y la reacción se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida del residuo en bruto (EtOAc al 10-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.
- Calc. para C₁₉H₂₈N₃O₄SSi [M+H]⁺ 422, encontrado 422.

**Etapa 4: 5-[6-(1-Hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida**

A una solución de 5-[6-(1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-metiletil)piridin-3-il]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (665 mg, 1,58 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron AcOH (0,36 ml, 6,13 mmol) y TBAF (1,0 M en THF, 6,31 ml, 6,31 mmol).

5 La reacción se cerró herméticamente a 90 °C durante 18 h. Se añadieron más cantidades de AcOH (0,361 ml, 6,13 mmol) y TBAF (6,31 ml, 6,31 mmol), y la reacción se agitó a 90 °C durante 24 h más. La solución de color pardo se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida del residuo en bruto (EtOAc al 50-100 %/hexanos) proporcionó un residuo de color amarillo que se trituró con Et_2O y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

10 Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$ 308, encontrado 308.

**Etapa 5: 2-Amino-5-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]tiofeno-3-carboxamida**

15 A 5-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (245 mg, 0,80 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pt al 3 %/C dopado con V al 0,6 % (52 mg, 8,0 μmol). La reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. La solución se diluyó con MeOH, se filtró a través de Celite y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris.

Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$ 278, encontrado 278.

20 Se prepararon los intermedios de 2-aminotiofeno adicionales de acuerdo con las secuencias sintéticas descritas anteriormente y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 1

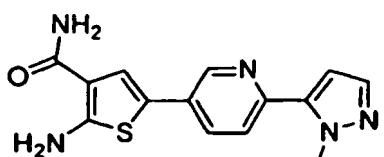
Procedimiento A: Usando el procedimiento de reducción de nitró descrito en el Intermedio 10 Procedimiento B: Usando el procedimiento de reducción de nitró descrito en el Intermedio 11				
Intermedio Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización $[\text{M}+\text{H}]^+$	Procedimiento de Reducción de Nitro
19		2-amino-5-(4-morfolin-4-il fenil) tiofeno-3-carboxamida	Calc. 304, encontrado 304	A
20		2-amino-5-(6-cloropiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 254, encontrado 254	B
21		2-amino-5-(4-piridin-4-ilfenil)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 296, encontrado 296	B

(Continuación)

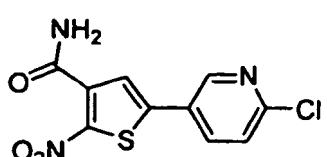
Intermedio Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento de Reducción de Nitro
22		2-amino-5-[4-(1H-pirazol-1-il) fenil]tiofeno-3- carboxamida	Calc. 285, encontrado 285	B
23		2-amino-5-(4-hidroxifenil) tiofeno-3-carboxamida	Calc. 235, encontrado 235	B
24		2-amino-5-(2-hidroxifenil) tiofeno-3-carboxamida	Calc. 235, encontrado 235	B
25		2-amino-5-(2-aminofenil) tiofeno-3-carboxamida	Calc. 234, encontrado 234	B
26		2-amino-5-[4-(1-ciano-1- metiletil)fenil]tiofeno-3- carboxamida	Calc. 286, encontrado 286	B
27		2-amino-5-(4-terc- butilfenil)tiofeno-3- carboxamida	Calc. 275, encontrado 275	B
28		2-amino-5-(6-morfolin-4- ilpiridin-3-il)tiofeno-3- carboxamida	Calc. 305, encontrado 305	A
29		2-amino-5-[4- (hidroximetil)fenil]tiofeno-3- carboxamida	Calc. 249, encontrado 249	A
30		2-amino-5-[4-(morpholin-4- ilmetil)fenil]tiofeno-3- carboxamida	Calc. 318, encontrado 318	B

(Continuación)

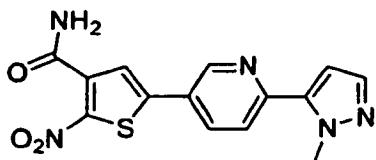
Intermedio Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento de Reducción de Nitro
31		2-amino-5-[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]thiopheno-3-carboxamide	Calc. 332, encontrado 332	B
32		5-{4-[(acetilamino)methyl]phenyl}-2-aminothiopheno-3-carboxamide	Calc. 290, encontrado 290	B
33		{4-[5-amino-4-(aminocarbonyl)-2-tienil]phenyl}carbamato de metilo	Calc. 292, encontrado 292	A
34		2-amino-5-(4-cianofenil)thiopheno-3-carboxamide	Calc. 244, encontrado 244	A
35		2-amino-5-(4-cyclopropylphenyl)thiopheno-3-carboxamide	Calc. 259, encontrado 259	B
36		2-amino-5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]thiopheno-3-carboxamide	Calc. 316, encontrado 316	A

Intermedio 37

2-Amino-5-[6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]thiopheno-3-carboxamide

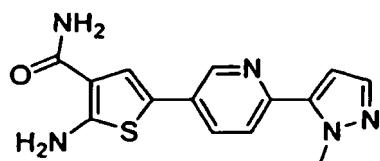


El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (Intermedio 10, Etapa 4) (2,0 g, 7,97 mmol) y ácido 2-cloro-5-piridinborónico (1,25 g, 7,97 mmol) de acuerdo con el procedimiento general descrito en Intermedio 10, Etapa 5. Calc. para $C_{10}H_7ClN_3O_3S$ [M+H]⁺: 284, Encontrado: 284.



5 Etapa 2: 5-[6-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida

Se disolvieron 5-(6-cloropiridin-3-il)-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (300 mg, 1,06 mmol), pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico (352 mg, 1,69 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (61,1 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (8,5 ml) y carbonato sódico 2 M (2,1 ml) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. Después, la reacción se calentó en el microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla se vertió en acetato de etilo y agua, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Calc. para $C_{14}H_{12}N_5O_3S$ [M+H]⁺: 330, Encontrado: 330.



15 Etapa 3: 2-Amino-5-[6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (86 mg, 0,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Intermedio 11, Etapa 4 (procedimiento de reducción de nitró B).

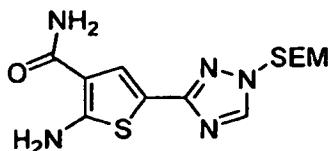
Calc. para $C_{14}H_{14}N_5OS$ [M+1]⁺: 300, Encontrado: 300.

20 Se prepararon intermedios de 2-aminotiofeno adicionales de acuerdo con las secuencias sintéticas descritas anteriormente y se ilustran en la siguiente tabla.

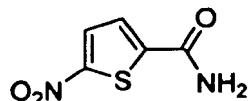
TABLA 2

Procedimiento A: Usando el procedimiento de reducción de nitró descrito en el Intermedio 10
Procedimiento B: Usando el procedimiento de reducción de nitró descrito en el Intermedio 11

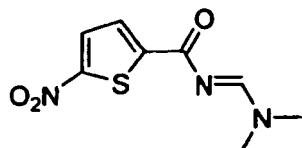
Intermedio N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento de Reducción de Nitro
38		2-amino-5-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 300, encontrado 300	B
39		2-amino-5-(2,4'-bipiridin-5-il)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 297, encontrado 297, encontrado 297	B

Intermedio 40

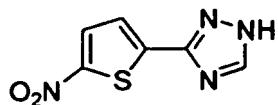
2-Amino-5-(1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1H-1,2,4-triazol-3-il)thiopheno-3-carboxamida

5 Etapa 1: 5-Nitrotiopheno-2-carboxamida

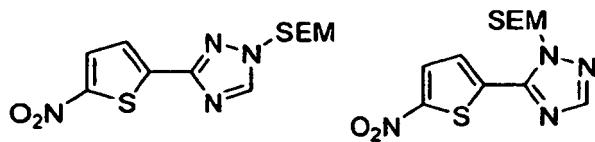
Se combinaron ácido 5-nitro-2-tiophenocarboxílico (7,50 g, 43,3 mmol), NH₄Cl (6,95 g, 130 mmol), HOBT (8,62 g, 56,3 mmol) y EDC (12,46 g, 65,0 mmol) con DMF (100 ml) y DIEA (15,13 ml, 87,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de color pardo se concentró, se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El sólido residuo se trituró con CH₂Cl₂ y se filtró para aislar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para C₅H₅N₂O₃S [M+H]⁺ 173, encontrado 173.

Etapa 2: N-[(1E)-(Dimetilamino)methylene]-5-nitrotiopheno-2-carboxamida

15 Se combinó 5-nitrotiopheno-2-carboxamida (5,80 g, 33,7 mmol) con N,N-dimetilformamida dimetil acetal (75 ml, 560 mmol) y se agitó a 120 °C durante una noche (se añadieron 10 ml de DMF para ayudar a disolver el material de partida). La solución de color rojo-pardo se enfrió a temperatura ambiente, punto en el que un sólido se precipitó de la solución. El sólido se aisló por filtración, se lavó con Et₂O y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales de color castaño. Calc. para C₈H₁₀N₃O₃S [M+H]⁺ 228, encontrado 228.

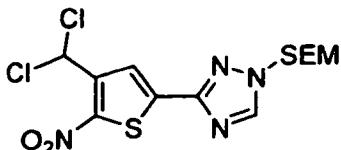
20 Etapa 3: 3-(5-Nitro-2-tienil)-1H-1,2,4-triazol

25 Se combinó N-[(1E)-(dimetilamino)methylene]-5-nitrotiopheno-2-carboxamida (7,00 g, 30,8 mmol) con AcOH (70 ml) e hidrazina hidrato (65 % en peso, 2,76 ml, 37,0 mmol) y se agitó a 90 °C durante 1,5 h. La solución de color amarillo se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La suspensión resultante se diluyó con CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado y se agitó. El precipitado de color amarillo se aisló por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Calc. para C₆H₅N₄O₂S [M+H]⁺ 197, encontrado 197.

Etapa 4: 3-(5-Nitro-2-tienil)-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-1,2,4-triazol y 5-(5-nitro-2-tienil)-1-[(2-(tri-metil)silil)ethoxy)methyl]-1H-1,2,4-triazol

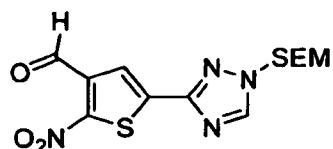
30 A una solución de 3-(5-nitro-2-tienil)-1H-1,2,4-triazol (6,00 g, 30,6 mmol), DIEA (6,94 ml, 39,8 mmol) y DMAP (374 mg, 3,06 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió SEM-Cl (5,97 ml, 33,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 2 h. La solución se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporó. La purificación del residuo en bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/hexanos) separó los dos productos regiosoméricos. La banda más polar (F_r menor) correspondió a 3-(5-nitro-2-tienil)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-1,2,4-triazol, y la banda menos polar (F_r mayor) correspondió a 5-(5-nitro-2-tienil)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-1,2,4-diazol (ambos se obtuvieron en forma de sólidos blanquecinos). Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSi} [\text{M}+\text{H}]^+$ 327, encontrado 327.



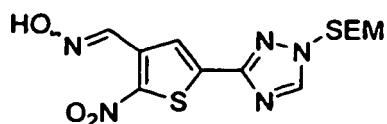
Etapa 5: 3-[4-(Dichlorometil)-5-nitro-2-tienil]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-1,2,4-triazol

Una solución de t-BuOK (9,07 g, 81 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a -78 °C antes de añadir DMF (70 ml). Una solución de 3-(5-nitro-2-tienil)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-1,2,4-triazol (6,60 g, 20,22 mmol) y CHCl_3 (1,79 ml, 22,24 mmol) en DMF (35 ml) se añadió gota a gota durante 1 h. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, se detuvo con HCl 2 N, se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. La purificación del residuo en bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-25 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi} [\text{M}+\text{H}]^+$ 409, encontrado 409.



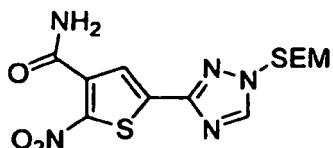
Etapa 6: 2-Nitro-5-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carbaldehído

Una mezcla de 3-[4-(dichlorometil)-5-nitro-2-tienil]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-1,2,4-triazol (1,00 g, 2,44 mmol) y Me_2NH (40 % en peso, 15,00 ml, 118 mmol) se agitó a 60 °C durante 15 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. La purificación del residuo en bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4\text{SSi} [\text{M}+\text{H}]^+$ 355, encontrado 355.



25 Etapa 7: Oxima de 2-nitro-5-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carbaldehído

Se combinaron 2-nitro-5-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carbaldehído (1,85 g, 5,22 mmol), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (381 mg, 5,48 mmol) y NaOAc (450 mg, 5,48 mmol) en EtOH (30 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (mezcla de isómero E/Z de oxima). Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4\text{SSi} [\text{M}+\text{H}]^+$ 370, encontrado 370.



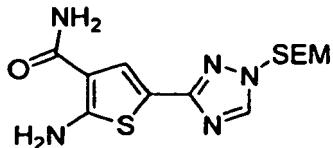
Etapa 8: 2-Nitro-5-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carboxamida

Se combinaron oxima de 2-nitro-5-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carbaldehído (900 mg,

2,44 mmol) y $[\text{IrCl}_2\text{Cp}^*]_2$ (194 mg, 0,24 mmol) en un vial y se purgaron con nitrógeno. Despues de añadir DMF desgasificada (8,0 ml), la reacción se agitó a 110 °C durante una noche. La solución de color pardo oscuro se evaporó a sequedad, se combinó con MeOH y gel de sílice, y se evaporó de nuevo. La cromatografía ultrarrápida (carga seca, EtOAc al 50-100 %/hexanos) proporcionó un sólido de color pardo. La trituración con CH_2Cl_2 y la filtración

5 proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Las aguas madre se concentraron, se trituraron con CH_2Cl_2 y éter dietílico, y se filtraron de nuevo para proporcionar cantidades adicionales del compuesto del título.

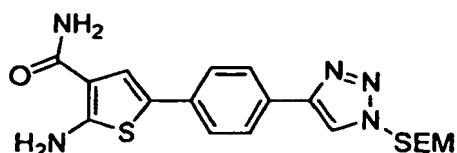
Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370, encontrado 370.



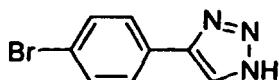
10 Etapa 9: 2-Amino-5-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carboxamida

A 2-nitro-5-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carboxamida (600 mg, 1,62 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió FeCl_3 (13 mg, 0,081 mmol). La solución se calentó a reflujo y se añadió hidrato de hidrazina (65 %, 0,364 ml, 4,87 mmol). Despues de agitar durante 30 minutos a reflujo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se combinó con MeOH y gel de sílice, y se evaporó a sequedad. La cromatografía ultrarrápida (carga seca, MeOH al 0-10 %/EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340, encontrado 340.

Intermedio 41



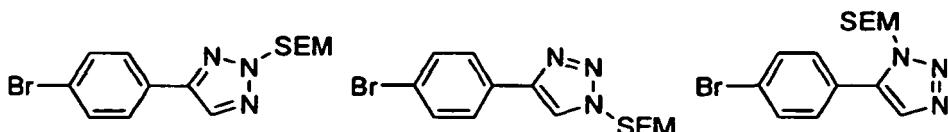
2-Amino-5-[4-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida



20

Etapa 1: 4-(4-Bromofenil)-1H-1,2,3-triazol

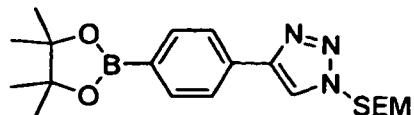
Se combinaron 1-bromo-4-etinilbenceno (650 mg, 3,59 mmol) y trimetilsilil azida (3,57 ml, 26,9 mmol) en t- BuOH (5,0 ml) y agua (3,0 ml). Se añadieron $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (90 mg, 0,36 mmol) en agua (1,0 ml) y ascorbato sódico (285 mg, 1,44 mmol) en agua (1,0 ml), y la mezcla de reacción cerrada herméticamente se agitó a 100 °C durante 48 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (carga seca, EtOAc al 0-50 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 224, encontrado 224.



30 Etapa 2: 4-(4-Bromofenil)-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol, 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol y 5-(4-bromofenil)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol

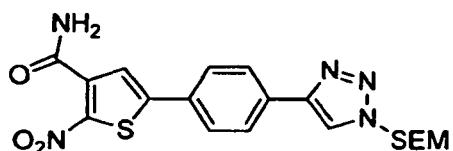
35 A una solución de 4-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol (1,30 g, 5,80 mmol), DIEA (1,42 ml, 8,12 mmol) y DMAP (71 mg, 0,58 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió SEM-Cl (1,24 ml, 6,96 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-25 %/hexanos) del residuo en bruto permitió la separación de los tres productos regiosómicos. La primera banda (la menos polar, con F_r más alto) correspondió a 4-(4-bromofenil)-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol, la segunda banda (polaridad y F_r intermedios) correspondió a 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol, y la tercera banda (la más polar, con el menor F_r) correspondió a 5-(4-

bromofenil)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,3-triazol; las tres se aislaron en forma de sólidos incoloros. Calc. para $C_{14}H_{21}BrN_3OSi [M+H]^+$ 354, encontrado 354.



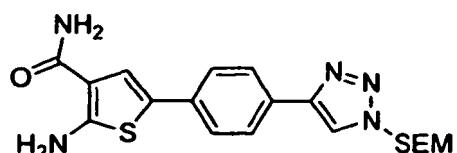
Etapa 3: 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,3-triazol}

- 5 Se combinaron 4-(4-bromofenil)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,3-triazol (870 mg, 2,46 mmol), bis (pinacolato)diboro (655 mg, 2,58 mmol), KOAc (723 mg, 7,37 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (54 mg, 0,074 mmol) en un vial para microondas y se evacuaron/cargaron de nuevo con nitrógeno. Se añadió DMF desgasificada (7,0 ml) y la reacción se agitó a 85 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida del residuo en bruto (EtOAc al 0-30 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para $C_{20}H_{33}BN_3O_3Si [M+H]^+$ 402, encontrado 402.
- 10



Etapa 4: 2-Nitro-5-[4-(1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il})fenil]tiofeno-3-carboxamida

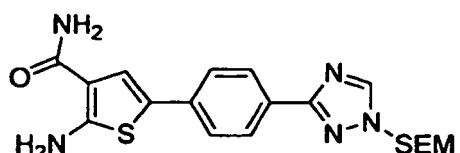
- 15 Se combinaron 5-bromo-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (Intermedio 10, Etapa 4) (470 mg, 1,87 mmol), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,3-triazol (751 mg, 1,87 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (108 mg, 0,094 mmol) en un vial y se evacuaron/cargaron de nuevo con nitrógeno. Se añadieron THF (4,4 ml) y Na₂CO₃ 2 N (1,9 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. La reacción de color negro se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se combinaron con sílice y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (carga seca, EtOAc al 50-100 %/hexanos) proporcionó un sólido de color pardo que se trituró con CH₂Cl₂ y se filtró para aislar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Las aguas madre se concentraron, se trituraron de nuevo y se filtraron para aislar un lote adicional del compuesto del título. Calc. para $C_{19}H_{24}N_5O_4SSi [M+H]^+$ 446, encontrado 446.
- 20



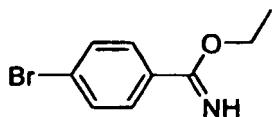
Etapa 5: 2-Amino-5-[4-(1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il})fenil]tiofeno-3-carboxamida.

- 25 A una solución de 2-nitro-5-[4-(1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il})fenil]tiofeno-3-carboxamida (440 mg, 0,99 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió Pt al 3 %/C dopado con V al 0,6 % (64 mg, 9,9 µmol). La reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con MeOH y DMF, se filtró a través de Celite y se evaporó. El material en bruto se trituró con MeOH y se filtró para aislar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris. Las aguas madre se concentraron, se trituraron con CH₂Cl₂, y se filtraron para aislar más cantidad de producto. Calc. para $C_{19}H_{26}N_5O_2SSi [M+H]^+$ 416, encontrado 416.
- 30

Intermedio 42

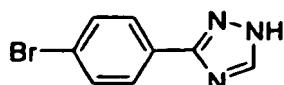


2-Amino-5-[4-(1-{{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-1,2,3-triazol-4-il})fenil]tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: 4-Bromobencenocarboximidoato de etilo**

En un matraz de 3 bocas y 3000 ml purgado y mantenido con una atmósfera de HCl se puso una solución de 4-bromobenzonitrilo (145,6 g, 800 mmol) en EtOH (2000 ml). La solución resultante se agitó durante una noche mientras se mantenía la temperatura a 40 °C. La mezcla se evaporó para proporcionar 4-bromobencenocarboximidoato de etilo clorhidrato en forma de un sólido de color blanco.

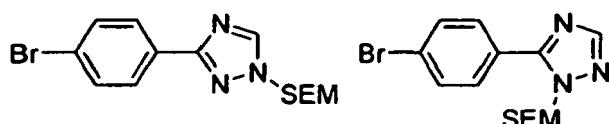
En un matraz de 3 bocas y 3000 ml se puso EtOH (2000 ml). A éste se le añadió secuencialmente Na (7,13 g, 310 mmol) y 4-bromobenzimidato de etilo clorhidrato (82 g, 310 mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante dos horas a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar 4-bromobencenocarboximidoato de etilo en forma de un sólido de color blanco.

**Etapa 2: 3-(4-Bromofenil)-1H-1,2,4-triazol**

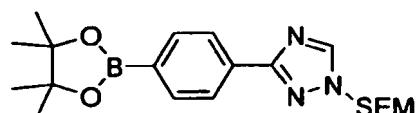
En un matraz de 3 bocas y 1000 ml, se puso una solución de 4-bromobencenocarboximidoato de etilo (54,0 g, 237 mmol) en xileno (500 ml). A la mezcla se le añadió NH₂NHCHO (14,22 g, 237 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se filtró. El sólido se lavó con 700 ml de éter de petróleo y se secó en un horno a presión reducida para proporcionar 3-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol (en bruto) en forma de un sólido de color blanco.

En un matraz de 3 bocas y 500 ml se puso una solución de 3-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol (2,24 g, 10,0 mmol) en THF (200 ml). A ésta se le añadió TEA (1,10 g, 10,9 mmol). A la mezcla se le añadió Boc₂O (2,39 g, 11,0 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (1:20 de EtOAc/PE) para proporcionar 3-(4-bromofenil)-4H-1,2,4-triazol-4-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco.

En un matraz de 3 bocas y 2000 ml se puso una solución de 3-(4-bromofenil)-4H-1,2,4-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (80,0 g, 247 mmol) en CH₂Cl₂ (800 ml). A la mezcla se le añadió TFA (400 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se evaporó para proporcionar 3-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) 8,52 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,69 (d, 2H). Calc. para C₈H₇BrN₃ [M+H]⁺ 224, encontrado 224.

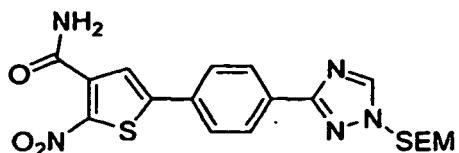
**Etapa 3: 3-(4-Bromofenil)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol y
5-(4-bromofenil)-1-{{[2-(tri-metilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol}**

Se sintetizaron 3-(4-bromofenil)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol y 5-(4-bromofenil)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol a partir de 3-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol (1,00 g, 4,46 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Intermedio 41, Etapa 2. Calc. para C₁₄H₂₀BrN₃OSi [M+H]⁺ 354, encontrado 354.



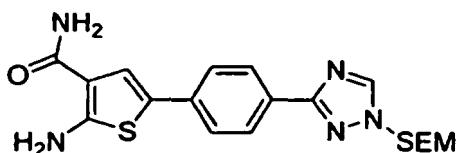
Etapa 4: 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol}
El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-(4-bromofenil)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol (450 mg,

1,27 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Intermedio 41, Etapa 3, Calc. para $C_{20}H_{33}BN_3O_3Si$ [M+H]⁺ 402, encontrado 402.



Etapa 5: 2-Nitro-5-[4-(1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil]tiofeno-3-carboxamida

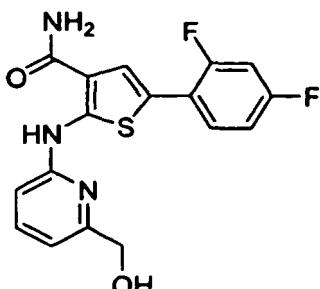
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (Intermedio 10, Etapa 4) (240 mg, 0,96 mmol) y 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1H-1,2,4-triazol (384 mg, 0,96 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Intermedio 41, Etapa 4, Calc. para $C_{19}H_{24}N_5O_4SSi$ [M+H]⁺ 446, encontrado 446.



10 **Etapa 6: 2-Amino-5-[4-(1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil]tiofeno-3-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-nitro-5-[4-(1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil]tiofeno-3-carboxamida (300 mg, 0,67 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Intermedio 41. Etapa 5. Calc. para $C_{19}H_{26}N_5O_2SSi$ [M+H]⁺ 416, encontrado 416.

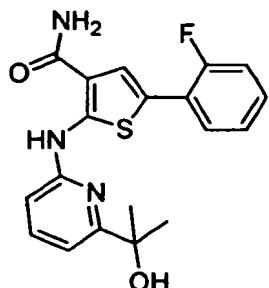
15 **Ejemplo 1**



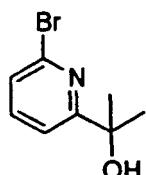
5-(2,4-Difluorofenil)-2-[(6-(hidroximetil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida

Procedimiento General para el acoplamiento de 2-aminotiofenos con 2-halopiridinas, 4-halopirimidinas o 3-halopiridazinas

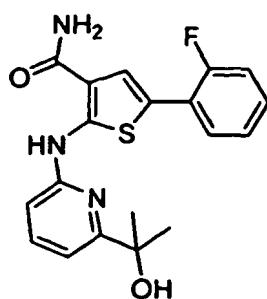
- 20 Una suspensión que contenía 2-amino-5-(2,4-difluorofenil)tiofeno-3-carboxamida (60 mg, 0,24 mmol), (6-bromo-piridin-2-il)metanol (44,4 mg, 0,24 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1-bifenilo (5,62 mg, 0,012 mmol), dibencilidenoacetona bis(trifenilfosfina) (2,161 mg, 2,36 µmol) y carbonato potásico (35,9 mg, 0,26 mmol) en terc-butanol o terc-amil alcohol (0,5 ml), se cerró herméticamente en un recipiente de reacción para microondas de y se purgó de oxígeno haciendo 5 ciclos de vacío/enjuague con argón. Después de calentar la reacción a 100 °C durante 2 horas, la mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 5 ml) y salmuera (2 x 5 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 35-95 %/agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %), y después las fracciones apropiadas se diluyeron con acetato de etilo (20 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y agua (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. Calc. para $C_{17}H_{14}F_2N_3O_2S$ [M+H]⁺: 362, Encontrado: 362.

Ejemplo 2

5-(2-Fluorofenil)-2-{[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

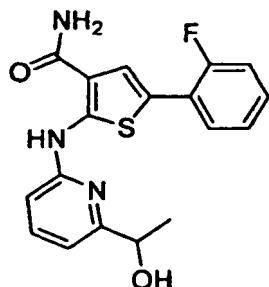
5 **Etapa 1: 2-(6-Bromopiridin-2-il)propan-2-ol**

Una solución de 1-(6-bromopiridin-2-il) etanona (5 g, 25,0 mmol) en éter dietílico (77 ml) a 0 °C se trató con bromuro de metilmagnesio (8,33 ml, 25,0 mmol). Después de 3 horas, se añadió agua para inactivar el exceso de bromuro de metilmagnesio y después se añadió una solución acuosa concentrada de cloruro de hidrógeno se añadió hasta que se obtuvieron dos fases. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrNO} [\text{M}+\text{H}]^+$: 216, Encontrado: 216.

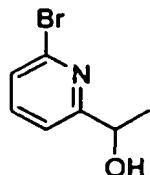
Etapa 2: 5-(2-Fluorofenil)-2-{[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 2-(6-bromopiridin-2-il) propan-2-ol (65 mg, 0,341 mmol) y 2-amino-5-(2-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida (72,5 mg, 0,307 mmol) como materiales de partida.

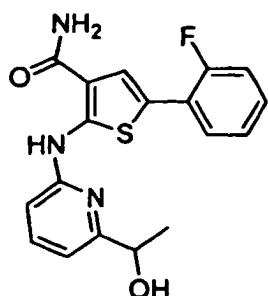
Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 372, Encontrado: 372.

Ejemplo 3

5-(2-Fluorofenil)-2-{[6-(1-hidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

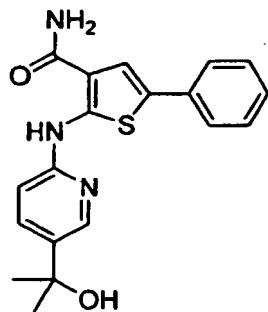
Etapa 1: 1-(6-Bromopiridin-2-il)etanol

- 5 Una solución de 1-(6-bromopiridin-2-il)etanona (2,9636 g, 14,82 mmol) en metanol (40 ml) a 0 °C se cargó con borohidruro sódico (1,682 g, 44,4 mmol) y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (60 ml) y agua (60 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título. Calc. para C₇H₉BrNO [M+H]⁺: 204, Encontrado: 204.

10 Etapa 2: 5-(2-Fluorofenil)-2-{[6-(1-hidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 1-(6-bromopiridin-2-il)etanol (65,0 mg, 0,322 mmol) y 2-amino-5-(2-fluorofenil)thiopheno-3-carboxamida (78,0 mg, 0,330 mmol) como materiales de partida.

Calc. para C₁₈H₁₆FN₃O₂S [M+H]⁺: 358, Encontrado: 358.

15 **Ejemplo 4**

2-{{[5-(1-Hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}-5-feniltiofeno-3-carboxamida

- 20 Se preparó 2-{{[5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}-5-feniltiofeno-3-carboxamida usando 2-(6-bromopiridin-3-il)propan-2-ol (79,3 mg, 0,367 mmol) (para preparación, véase documento WO 2004/050024 A2, Ejemplo 120, Etapa A) y 2-amino-5-feniltiofeno-3-carboxamida (80 mg, 0,367 mmol) como los materiales de partida de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1.

Calc. para C₁₉H₂₀N₃OS [M+H]⁺: 354, Encontrado: 354.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 3 se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

TABLA 3

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización $[M+H]^+$
5		5-fenil-2-(piridin-2-ilamino)thiofeno-3-carboxamida	Calc.: 296, Encontrado: 296
6		2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]-5-phenylthiopheno-3-carboxamida	Calc.: 310, Encontrado: 310
7		2-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-5-phenylthiopheno-3-carboxamida	Calc.: 310, Encontrado: 310
8		2-[(5-metilpiridin-2-il)amino]-5-phenylthiopheno-3-carboxamida	Calc.: 310, Encontrado: 310
9		2-[(3-metilpiridin-2-il)amino]-5-phenylthiopheno-3-carboxamida	Calc.: 310, Encontrado: 310
10		2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-5-phenylthiopheno-3-carboxamida	Calc.: 314, Encontrado: 314

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización $[M+H]^+$
11		2-[(3-fluoropiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida	Calc.: 314, Encontrado: 314
12		2-[(4-fluoropiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida	Calc.: 314, Encontrado: 314
13		2-[(4-cianopiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida	Calc.: 321, Encontrado: 321
14		2-[(3-cianopiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida	Calc.: 321, Encontrado: 321
15		2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida	Calc.: 321, Encontrado: 321

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
16		5-fenil-2-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 364, Encontrado: 364
17		5-fenil-2-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 364, Encontrado: 364
18		2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida	Calc.: 329, Encontrado: 329
19		2-{[6-(hidroximetil)piridin-2-il]amino}-5-feniltiofeno-3-carboxamida	Calc.: 326, Encontrado: 326
20		5-fenil-2-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 364, Encontrado: 364

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
21		5-fenil-2-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 364, Encontrado: 364
22		2-[(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida	Calc.: 374, Encontrado: 374
23		5-(2,5-diclorofenil)-2-[(6-(1-hidroxil-1-metiletil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 422, Encontrado: 422
24		5-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-2-[(2-metilpirimidin-4-yl)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 378, encontrado: 378
25		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-metoxipiridin-2-yl)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 420, encontrado: 420

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
26		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-(piridin-2-ilamino)tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 390, encontrado: 390
27		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-fluoropiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 408, encontrado: 408
28		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(4-fluoropiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 408, encontrado: 408
29		2-[(6-cianopiridin-2-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxil-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 415, encontrado: 415
30		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 390, encontrado: 390

(Continuación)

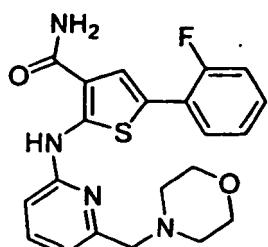
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
31		2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 397, encontrado: 397
32		5-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienilamino)pirazin-2-carboxilato de metilo	Calc.: 431, encontrado: 431
33		5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 468, Encontrado: 468
34		5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 450, Encontrado: 450
35		5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 404, Encontrado: 404

(Continuación)

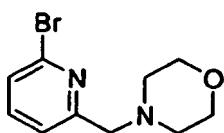
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
36		5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 405, Encontrado: 405
37		5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 387, Encontrado: 387
38		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-fenilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 466, Encontrado: 466
39		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-carboxilato de metilo	Calc.: 430, Encontrado: 430
40		ácido 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-carboxílico	Calc.: 416, Encontrado: 416

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
41		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 430, encontrado: 430
42		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 448, encontrado: 448
43		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(hidroximetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 402, encontrado: 402
44		5-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-(3-piridinilamino)-3-tiofenocarboxamida	Calc.: 477, encontrado: 477

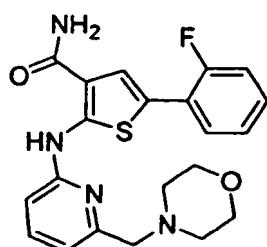
Ejemplo 45

5-(2-Fluorofenil)-2-{[6-(morpholin-4-ylmethyl)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 4-[(6-Bromopiridin-2-il)metil]morpholina

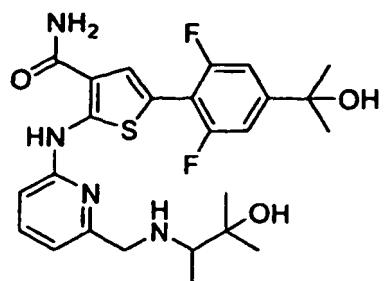
Procedimiento de Aminación Reductora A: Una solución de 6-bromopiridin-2-carbaldehído (3 g, 16,13 mmol) y morfolina (1,41 ml, 16,13 mmol) en 1,2-dicloroetano (22 ml), en una atmósfera de argón, se cargó con triacetoxiborohidruro sódico (4,79 g, 22,58 mmol) y se dejó en agitación durante 14 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (60 ml) y carbonato sódico acuoso saturado (90 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material resultante se purificó por chromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Calc. para $C_{10}H_{14}BrN_2O$ [M+H]⁺: 257, Encontrado: 257.



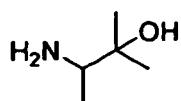
Etapa 2: 5-(2-Fluorofenil)-2-{[6-(morpholin-4-ylmethyl)piridin-2-yl]amino}tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 4-[(6-bromopiridin-2-yl)methyl]morpholina (53 mg, 0,206 mmol) y 2-amino-5-(2-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida (49,6 mg, 0,210 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{21}H_{22}FN_4O_2S$ [M+H]⁺: 413, Encontrado: 413.

Ejemplo 46

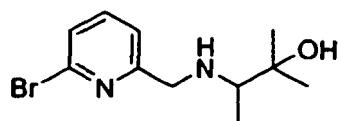


5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-{[(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]methyl}piridin-2-yl]amino}tiofeno-3-carboxamida

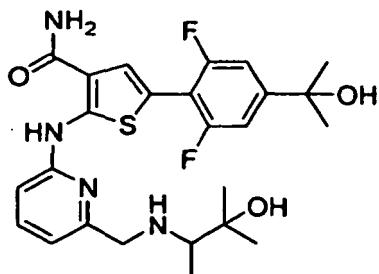


Etapa 1: 3-Amino-2-metilbutan-2-ol

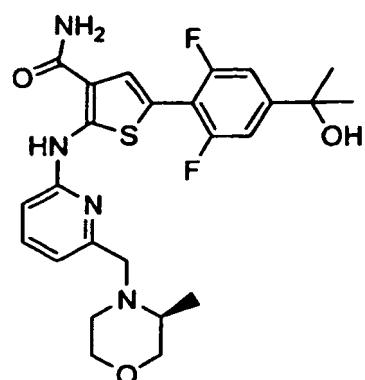
Se añadió amoníaco en metanol (7 M, 200 ml, 1400 mmol) a 2,2,3-trimetiloxirano (35 ml, 332 mmol) en un matraz a presión. El matraz se cerró herméticamente y la reacción se agitó a 58 °C durante 7 días. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 2,73 (c, 1 H), 1,15 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,04 (d, 3 H).

**Etapa 2: 3-[(6-Bromopiridin-2-il)metil]amino-2-metilbutan-2-ol**

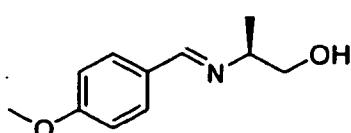
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 45, Etapa 1, usando 6-bromopiridin-2-carbaldehído (0,20 g, 1,08 mmol) y 3-amino-2-metilbutan-2-ol (0,11 g, 1,08 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{11}H_{18}BrN_2O$ [M+H]⁺: 273, Encontrado: 273.

**Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida**

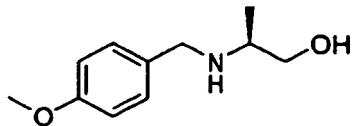
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento enumerado en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,080 g, 0,26 mmol) y 3-[(6-bromopiridin-2-il)metil]amino-2-metilbutan-2-ol (0,070 g, 0,26 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{25}H_{31}F_2N_4O_3S$ [M+H]⁺: 505, Encontrado: 505.

Ejemplo 47

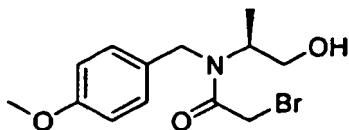
15 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: (2S)-2-[(1E)-(4-Metoxifenil)methylene]amino propan-1-ol**

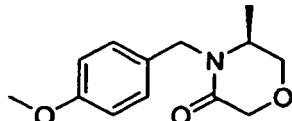
En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 10000 ml, purgado y mantenido una atmósfera inerte de nitrógeno se puso 4-metoxibenzoaldehído (500 g, 3,67 mol), (S)-2-aminopropan-1-ol (276 g, 3,68 mol), ácido 4-metilbencenesulfónico (31,7 g, 184,09 mmol) y tolueno (5000 ml). La solución resultante se mantuvo a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se lavó con 3000 ml de hexano y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: (2S)-2-[4-(4-Metoxibencil)amino]propan-1-ol

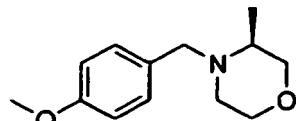
- En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 10000 ml se puso una solución de (S)-2-(4-metoxibencilenoamino)propan-1-ol (693 g, 3,59 mol) en CH₃OH (7000 ml). Se añadió borohidruro sódico (271,2 g, 7,17 mol) varios lotes. La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C. Después de 2 horas a -10 °C, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La solución residual se diluyó con 2000 ml de agua y se extrajo tres veces con 3000 ml de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 1:4 de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,09-1,10 (d, 3H), 2,01 (m, 2H), 2,82-2,86 (m, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,59-3,61 (m, 1H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 4H), 6,86-6,88 (d, 2H), 7,24-7,27 (m, 2H).

Etapa 3: 2-Bromo- N-[1S]-2-hidroxi-1-metiletil]-N-(4-metoxibencil)acetamida

- 15 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 20000 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de (S)-2-(4-metoxibencilenoamino)propan-1-ol (300 g, 1,54 mol) en diclorometano (12000 ml) y trietilamina (155,8 g, 1,54 mol). Se añadió gota a gota bromuro de 2-bromoacetilo (310,8 g, 1,54 mol), mientras se enfriaba a una temperatura de -17 a -25 °C y se mantenía a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura y se lavó tres veces con 2000 ml de agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

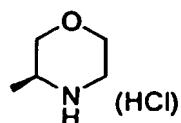


- 20 Etapa 4: (5S)-4-(4-Metoxibencil)-5-metilmorfolin-3-ona
- En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 10000 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una suspensión de hidruro sódico (125,6 g, 3,14 mol, 60 %) en THF (5000 ml) y se enfrió a 25 °C, seguido de la adición gota a gota de una solución de *N*-(4-metoxibencil)-2-bromo- *N*-(1-hidroxipropan-2-il)acetamida (498 g, 1,57 mol) en THF (500 ml) durante 30 minutos a 25 °C. La solución resultante se dejó en agitación durante una noche a 25 °C. Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó añadiendo 1000 ml de etanol y 250 ml de agua. La solución resultante se diluyó adicionalmente con 1500 ml de diclorometano y después se lavó tres veces con 2000 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



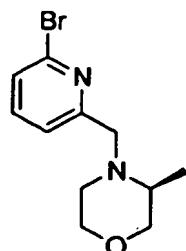
- 30 Etapa 5: (3S)-4-(4-Metoxibencil)-3-metilmorfolina
- En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 5000 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se puso una suspensión de hidruro de litio y aluminio (60,04 g, 1,58 mol) en THF (2000 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución de (S)-4-(4-metoxibencil)-5-metilmorfolin-3-ona (186 g, 790,48 mmol) en THF (300 ml). La solución resultante se calentó a refluo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó añadiendo 500 ml de acetato de etilo y después 500 ml de agua, la solución resultante se extrajo tres veces con 2000 ml de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se

purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 1:30 de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



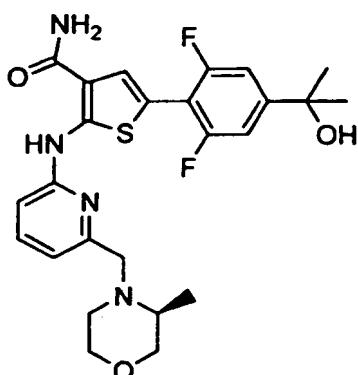
Etapa 6: Clorhidrato de (3S)-3-metilmorfolina

- 5 Un reactor de alta presión de 2 l se lavó abundantemente y se mantuvo con una atmósfera de hidrógeno, a lo que se añadió una solución de (S)-4-(4-metoxibencil)-3-metilmorfolina (90 g, 406,69 mmol) en CH₃OH (900 ml) y Pd/C (13,59 g, 66 %). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 2 días mientras la temperatura se mantenía a 50 °C y a 20 atm de hidrógeno. Después de que se completara, el catalizador consumido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la base libre. El procedimiento anterior se repitió con 65,3 g de (S)-4-(4-metoxibencil)-3-metilmorfolina. El producto de los dos lotes se combinó y se disolvió en 150 ml de HCl al 10 %. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se lavó 3 veces con 100 ml de éter. La fase acuosa se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): 1,14-1,15 (d, 3H), 3,14-3,17 (m, 1H), 3,24-3,28 (m, 1H), 3,36-3,43 (m, 2H), 3,66-3,69 (m, 1H), 3,91-3,95 (m, 2H). Calc. para C₅H₁₂NO [M+1]: 102; encontrado 102.
- 15



Etapa 7: (3S)-4-[(6-Bromopiridin-2-il)methyl]-3-metilmorfolina

- Procedimiento de Aminación Reductora B: Se añadió 6-bromopiridin-2-carbaldehído (1,3 g, 7,0 mmol) a un matraz de fondo redondo de 200 ml en una atmósfera de argón. Se añadió dicloroetano (28,0 ml), seguido de (3S)-3-metilmorfolina (sal HCl) (1 g, 7,3 mmol) y trietilamina (1,0 ml, 7,3 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (2,07 g, 9,8 mmol) y la suspensión resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo una vez con DCM y una vez con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo oleoso resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, metanol al 0-10 %/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 20 RMN ¹H (600 MHz, d₆-DMSO): δ 7,69 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 3,92 (d, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,52 (d, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 0,92 (d, 3H).
- 25



Etapa 8: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(3S)-3-metilmorfolin-4-il}metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y (3S)-4-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-3-metilmorfolina (133 mg, 0,49 mmol) como materiales de partida.

5 RMN ^1H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 0,99 (d, 3H). Calc. C₂₅H₂₉F₂N₄O₃S [M+H]⁺: 503, encontrado 503.

Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

10

TABLA 4

Procedimiento de Aminación Reductora A: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 45 Etapa 1, Procedimiento de Aminación Reductora B: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 Etapa 7,				
Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización [M+H] ⁺
48		2-((6-(dimethylamino)methyl)piridin-2-il)amino)-5-(2-fluorophenyl)tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 371, Encontrado 371
49		5-(2,5-dichlorophenyl)-2-((6-(dimethylamino)methyl)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 422, Encontrado 422
50		5-(2,5-dichlorophenyl)-2-((6-(pirrolidin-1-yl)methyl)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 488, Encontrado 488

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización $[M+H]^+$
51		5-(2,5-dichlorophenyl)-2-[(6-(piperidin-1-il)metil)piridin-2-il]aminothiopheno-3-carboxamida	A	Calc. 462, Encontrado 462
52		2-[(6-(azetidin-1-il)metil)piridin-2-il]amino-5-(2,5-dichlorophenyl)thiopheno-3-carboxamida	A	Calc. 434, Encontrado 434
53		2-[(6-(pirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il]amino-5-(2,4,6-trifluorophenyl)thiopheno-3-carboxamida	A	Calc. 433, Encontrado 433
54		2-[(6-(morpholin-4-il)metil)piridin-2-il]amino-5-(2,4,6-trifluorophenyl)thiopheno-3-carboxamida	A	Calc. 449, Encontrado 449

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización $[M+H]^+$
55		5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 453, Encontrado 453
56		5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 437, Encontrado 437
57		2-[(6-[(4-acetyl)piperazin-1-il]metil)piridin-2-il]amino]-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 494, Encontrado 494

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización $[M+H]^+$
58		4-{[6-({3-(aminocarbonil)-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil)piperazin-1-carboxilato de metilo	A -	Calc. 510, Encontrado 510
59		5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{4-(metilsulfonil)piperazin-1-il}metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 530, Encontrado 530
60		2-({[6-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]piridin-2-il}amino)-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 501, Encontrado 501
61		5-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-2-{{[6-(morpholina-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 528, encontrado 528

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización $[M+H]^+$
62		2-{[6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]amino}-5-(4-pyridin-4-ylphenyl)thiophene-3-carboxamide	A	Calc. 472, encontrado 472
63		2-{[6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]amino}-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]thiophene-3-carboxamide	A	Calc. 461, encontrado 461
64		5-(4-tert-butylphenyl)-2-{[6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]amino}thiophene-3-carboxamide	A	Calc. 451, encontrado 451
65		5-[4-(1-cyanomethyl)phenyl]-2-{[6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]amino}thiophene-3-carboxamide	A	Calc. 462, encontrado 462
66		2-{[6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]amino}-5-[1H-1,2,4-triazol-3-yl]thiophene-3-carboxamide	A	Calc. 386, encontrado 386
67		5-[4-(2-methyl-1,3-tiazol-4-yl)phenyl]-2-{[6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]amino}thiophene-3-carboxamide	A	Calc. 492, encontrado 492

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización $[M+H]^+$
68		[4-(4-(aminocarbonil)-5-((6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino)-2-phenyl)carbamato]methylbenzonitrile	A	Calc. 468, encontrado 468
69		5-(4-cianofenil)-2-((6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino)thiopheno-3-carboxamida	A	Calc. 420, encontrado 420
70		2-((6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino)-5-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)thiopheno-3-carboxamida	A	Calc. 462, encontrado 462
71		2-((6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino)-5-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)thiopheno-3-carboxamida	A	Calc. 462, encontrado 462
72		5-((6-(1-hidroxi-1-metiletil)pyridin-3-yl)-2-((6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino)thiopheno-3-carboxamido)methylbenzeno-1-ol	A	Calc. 454, encontrado 454

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización $[M+H]^+$
73		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 523 Encontrado 523
74		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	B	Calc. 503 Encontrado 503
75		5-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-2-[(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 516 Encontrado 516
76		5-(4-ciclopropilfenil)-2-[(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 435, Encontrado 435

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización $[M+H]^+$
77		5-(4-Fluorofenil)-2-((6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metyl]piridin-2-il)amino)thiopheno-3-carboxamida	A	Calc. 427, Encontrado 427
78		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metyl]piridin-2-il)amino)thiopheno-3-carboxamida	A	Calc. $[M+1]$: 498, Encontrado: 498
79		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metyl]piridin-2-il)amino)thiopheno-3-carboxamida	A	Calc. $[M+1]$: 516, Encontrado: 516

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización $[M+H]^+$
80		2-((6-((1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil)piridin-2-il)amino)-5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. $[M+1]$: 519, Encontrado: 519
81		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. $[M+1]$: 537, Encontrado: 537
82		5-(4-fluorofenil)-2-((6-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 413, Encontrado 413
83		5-(4-fluorofenil)-2-((6-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	B	Calc. 399, Encontrado 399

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización $[M+H]^+$
84		5-(4-fluorophenyl)-2-{[6-(pirrolidin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl]amino}thiopheno-3-carboxamida	A	Calc. 397, Encontrado 397
85		5-(4-chlorophenyl)-2-{[6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]amino}thiopheno-3-carboxamida	A	Calc. 429, Encontrado 429
86		5-(4-chlorophenyl)-2-{[6-(pirrolidin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl]amino}thiopheno-3-carboxamida	A	Calc. 413, Encontrado 413
87		2-{[6-({[2-(cyclopentylaminoo)-2-oxoethyl]amino}methyl)pyridin-2-yl]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hydroxy-1-methylpropyl)phenyl]thiopheno-3-carboxamida	A	Calc. 544, Encontrado 544

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización $[M+H]^+$
88		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)amino]metil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 528, Encontrado 528
89		N-[(6-[(3-aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil]glicinato de etilo	A	Calc. 487, Encontrado 487
90		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 497, Encontrado 497

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización $[M+H]^+$
91		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-({[(1-metil-1H-pirazol-4-il)methyl]amino}methyl)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 495, Encontrado 495
92		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-({[(1-metil-1H-pirazol-5-il)methyl]amino}methyl)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 495, Encontrado 495
93		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-({[(1-metil-1H-pirazol-3-il)methyl]amino}methyl)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 495, Encontrado 495
94		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-({[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]amino}methyl)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 504, Encontrado 504

(Continuación)

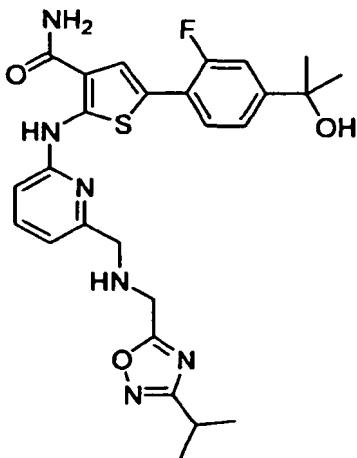
Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización $[M+H]^+$
95		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[[{[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}amino]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 545, Encontrado 545
96		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[[{(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 499, Encontrado 499
97		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[[{3,5-dimetilisoxazol-4-il}amino]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 514, Encontrado 514
98		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[[{(2-oxopirrolidin-3-il)amino]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 484, Encontrado 484

(Continuación)

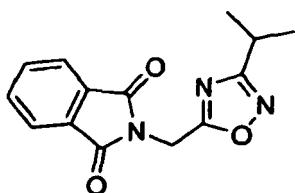
Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización $[M+H]^+$
99		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)amino]metil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 498, Encontrado 498
100		2-[(6-[[2-(dimetilamino)-2-oxoetil](metil)amino]metil)piridin-2-il]amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxil-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 500, Encontrado 500
101		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 471, Encontrado 471
102		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 489, Encontrado 489

(Continuación)

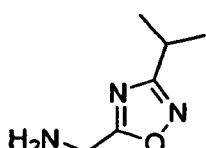
Ejemplo	Estructura	Nombre	Procedimiento de aminación reductora	Caracterización $[M+H]^+$
103		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(1,3-tiazol-2-ilamino)methyl]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 502, Encontrado 502

Ejemplo 104

5 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)methyl]amino)methyl]piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: 2-[(3-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)methyl]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona**

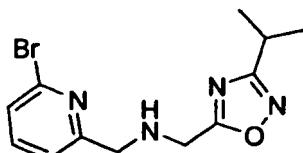
10 A una solución de ftalimida potásica (72 g, 0,39 mol) en N,N-dimetilformamida seca (300 ml) se le añadió gradualmente 5-(clorometil)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol (50 g, 0,31 mol) con agitación. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h y después se vertió en agua fría (1,2 l). El precipitado de color amarillo resultante recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para producir el compuesto del título.



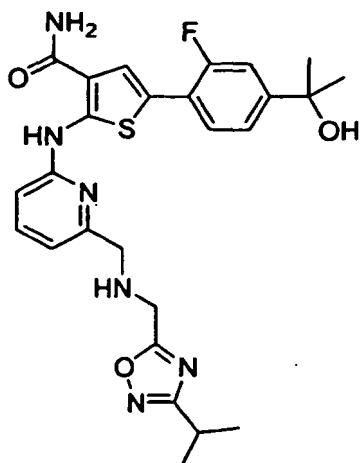
Etapa 2: 1-(3-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanamina

A una suspensión agitada vigorosamente del compuesto 2-[(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1H- isoindolo-1,3 (2H)-diona (79 g, 0,29 mol) en etanol (500 ml), se le añadió hidrato de hidrazina (16 g, 0,32 mol). Despues de disolver por completo el precipitado, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. El precipitado se retiró por filtración.

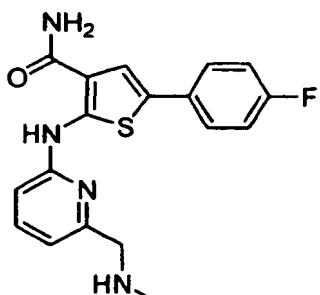
- 5 Las aguas madre se evaporó. El residuo se disolvió en éter (200 ml). El precipitado se retiró por filtración. El filtrado se evaporó. El residuo se destiló de nuevo a alto vacío, recogiendo la fracción que hirvió a 62-65 °C/0,02 mmHg para producir el compuesto del título.

**Etapa 3: 1-(6-Bromopiridin-2-il)-N-[(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]metanamina**

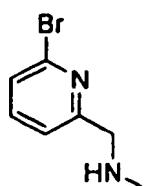
- 10 Se combinaron 6-bromopiridin-2-carbaldehído (1,18 g, 6,34 mmol) y 1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metanamina (0,90 g, 6,34 mmol) y se disolvieron en dicloroetano (26,0 ml), se hicieron reaccionar durante 45 minutos, momento en el que se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,88 g, 8,88 mmol) y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, seguido de la adición de bicarbonato sódico saturado y carbonato sódico saturado para asegurar el que pH fuera básico. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera.
- 15 La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título. Calc. para $C_{12}H_{16}BrN_4O$ [M+1]: 311, Encontrado: 311.

**Etapa 4: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-({[(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]amino}metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida**

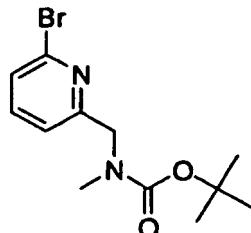
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (116 mg, 0,393 mmol) y 1-(6-bromopiridin-2-il)-N-[(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]metanamina (120 mg, 0,39 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{26}H_{30}FN_6O_3S$ [M+H]⁺: 525, Encontrado: 525

Ejemplo 105

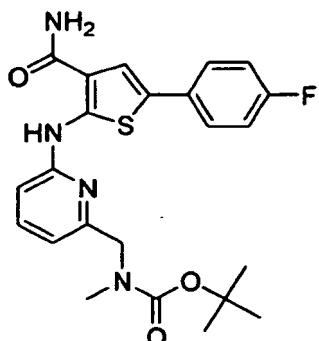
5-(4-Fluorofenil)-2-((6-[(methylamino)methyl]piridin-2-il)amino)thiopheno-3-carboxamida

5 Etapa 1: 1-(6-Bromopiridin-2-il)-N-metilmelanamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 45, Etapa 1, usando 6-bromopiridin-2-carbaldehído (0,50 g, 2,69 mmol) y metilamina (0,253 mg, 2,69 mmol) como materiales de partida. Calc. para $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{BrN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 201, Encontrado: 201.

10 Etapa 2: [(6-Bromopiridin-2-il)methyl]metilcarbamato de terc-butilo

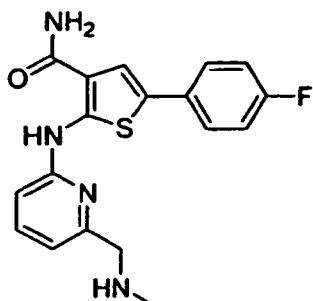
Una solución de 1-(6-bromopiridin-2-il)-N-metilmelanamina (300 mg, 1,49 mmol) en dimetilformamida (4,2 ml) se cargó con dicarbonato de di-terc-butilo (488 mg, 2,24 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas y después se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 5-40 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301, Encontrado: 301.



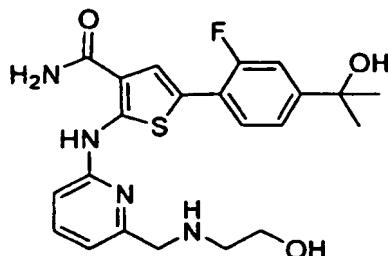
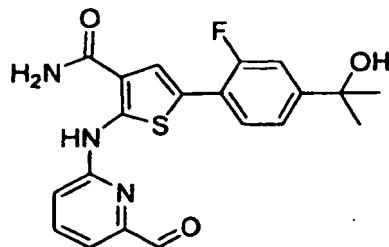
Etapa 3: [(6-{[3-(Aminocarbonil)-5-(4-fluorofenil)-2-tienil]amino}piridin-2-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando [(6-bromopiridin-2-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (90,0 mg, 0,299 mmol) y 2-amino-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida (78,0 mg, 0,329 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₂₃H₂₆FN₄O₃S [M+H]⁺: 457, Encontrado: 457.

5

**Etapa 4: 5-(4-Fluorofenil)-2-({6-[{(methylamino)methyl]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida**

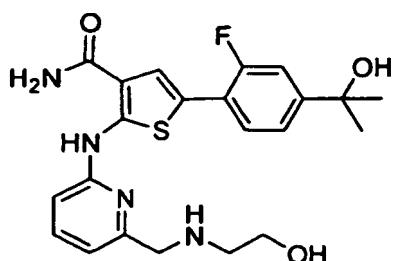
A una solución de [(6-{[3-(aminocarbonil)-5-(4-fluorofenil)-2-tienil]amino}piridin-2-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 0,197 mmol) en diclorometano (0,4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,4 ml) y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se retiraron al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 20-90 %/ agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %). Las fracciones apropiadas se diluyeron con acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml) y agua (2 x 40 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título.

10 15 Calc. para C₁₈H₁₈FN₄OS [M+H]⁺: 357, Encontrado: 357.**Ejemplo 106****5-(2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-((2-hidroxietil)amino)methyl)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida**

20 Etapa 1: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-formilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

A una solución de 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-[(6-formilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 43) (513 mg, 1,28 mmol) en DMSO (83 ml) se le añadió poliestireno IBX (2,9 g, 3,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DMSO (1 ml). Se añadió agua al eluyente y se filtró un precipitado de color amarillo, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. Calc. para C₂₀H₁₉FN₃O₃S [M+H]⁺: 400, Encontrado: 400.

25



Etapa 2: 5-(2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-((2-hidroxietil)amino)metil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida

A una solución de 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-formil-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida (39 mg, 0,0976 mmol) en THF (900 µl) se le añadieron 2-aminoetanol (5,88 µl, 0,0976 mmol) y ácido acético (100 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que se añadió cianoborohidruro soportado con sílice (202,1 mg, 0,192 mmol). Despues de 4 horas, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con THF (1 ml) y el disolvente se retiró al vacío. Se obtuvo material analíticamente puro mediante purificación por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,05 %. La liofilización proporcionó el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

Calc. para $C_{22}H_{26}FN_4O_3S$ $[M+H]^+$: 459, Encontrado: 459.

Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo anterior y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 5

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
107		5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-((3-pirrolidinilamino)methyl)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 570, Encontrado: 570
108		5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-(((4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amino)methyl)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 535, Encontrado: 535
109		2-((6-((3-azetidinilamino)-2-piridinil)amino)-5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-3-tiofenocarboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 556, Encontrado: 556

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
110		5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-((2-hidroximetil)-1-piperidinil)metil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 499, Encontrado: 499
111		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(4-metilpiperazin-1-il)methyl]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 484, encontrado 484
112		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-hidroxietil)(methyl)amino]methyl)piridin-2-yl]amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 459, encontrado 459
113		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[[6-([(2-(metilsulfonil)ethyl)amino)methyl]piridin-2-yl]amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 507, encontrado 507
114		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-([(2S)-2-hidroxipropil]amino)methyl]piridin-2-yl]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 459, encontrado 459

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
115		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[{[6-({[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 459, encontrado 459
116		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[{(6-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 473, encontrado 473
117		2-((6-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil]piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxil-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 499, encontrado 499
118		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[{(6-[(2-(2-hidroxietil)morfolin-4-il)metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 515, encontrado 515
119		1-[(6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metilprolina	Calc. [M+H] ⁺ : 499, encontrado 499

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
120		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-hidroxietil)amino]metil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 445, encontrado 445
121		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-[(1-hidroximetyl)ciclopropil]amino]metil}piridin-2-yl}amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 471, encontrado 471
122		(1-{[6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-yl]metil}piperidin-4-yl)fosfonato de dietilo	Calc. [M+H] ⁺ : 605, encontrado 605
123		2-[(6-{{[3-(dimetilamino)piperidin-1-yl]metil}piridin-2-yl}amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 512, encontrado 512

(Continuación)

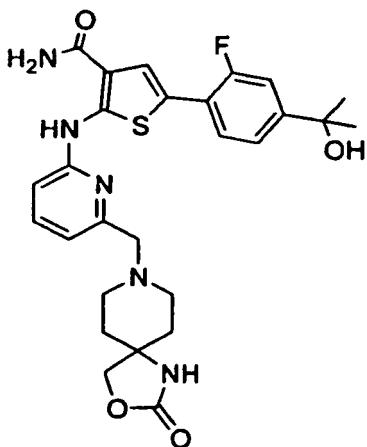
Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
124		2-[6-{[(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amino]metil}piridin-2-il]amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 519, encontrado 519
125		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoil]-2-[{6-{[3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il]metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 533, encontrado 533
126		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoil]-2-[{(6-{[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 483, encontrado 483
127		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoil]-2-[{6-{[3-(hidroximetil)morfolin-4-il]metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 501, encontrado 501

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
128		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 501, encontrado 501
129		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 513, encontrado 513
130		2-({[6-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)metil]piridin-2-il}amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 477, encontrado 477
131		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 523, encontrado 523

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
132		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 473, encontrado 473
133		[2-((6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il)methyl]amino)etil]carbamato de terc-butilo	Calc. [M+H] ⁺ : 544, encontrado 544

Ejemplo 134

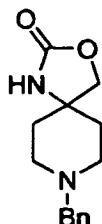
- 5 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: (4-Amino-1-bencilpiperidin-4-il)metanol**

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 1 l se añadió LAH (9,42 g, 248 mmol) en THF seco (1000 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Una solución de 4-amino-1-bencilpiperidin-4-carboxilato de metilo (47,0 g, 165 mmol) en THF seco (250 ml) se añadió y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua y se filtró. El sólido se lavó con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica del filtrado se separó, se lavó con porciones de 2 x 200 ml de agua y 200 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

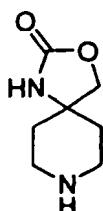
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,62-1,67 (m, 4H), 2,50 (s a, 2H), 3,44-3,54 (m, 4H), 3,61-3,68 (m, 2H), 7,26-7,36 (m, 5H); Calc. para C₁₃H₂₁N₂O: [M+1]: 221 encontrado 221.



Etapa 2: 8-Bencil-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona

10 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 1 l se añadió (4-amino-1-bencilpiperidin-4-il)metanol (21,86 g, 99 mmol) y diisopropilamina (23,0 g, 249 mmol) en tolueno seco (300 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de trifosgeno (35,57 g, 119 mmol) en tolueno (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), se basificó con NH₄OH acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con dos porciones de 200 ml de agua y 200 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El sólido se agitó en hexanos durante 1,5 horas y se filtró de nuevo para proporcionar el compuesto del título.

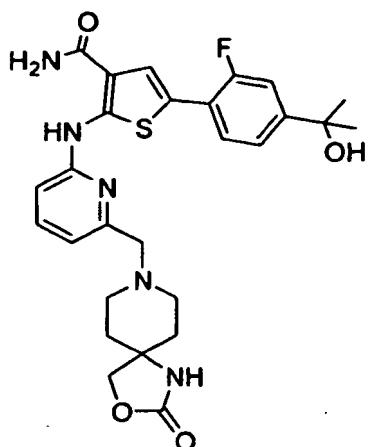
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,59-1,67 (m, 4H), 2,19 (s a, 2H), 2,49-2,50 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 7,21-7,33 (m, 5H), 7,96 (s a, 1 H).Calc. para C₁₄H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺: 247 encontrado 247.



Etapa 3: 3-Oxa-1,8-diazaespiro [4.5] decan-2-ona

20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado con nitrógeno se añadió una solución de 8-bencil-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (12,5 g, 51 mmol) en MeOH (70 ml) y 1,0 g de Pd al 10 %/C activado. La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de H₂ (0,41 MPa (60 psi)) durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido.

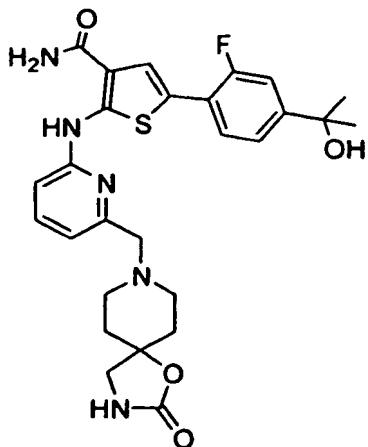
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,48-1,58 (m, 4H), 2,53-2,58 (m, 2H), 2,77-2,80 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 8,00 (s a, 1H). Calc. para C₇H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺: 157, encontrado 157.



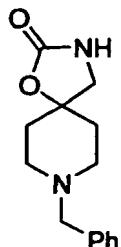
Etapa 4: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con Ejemplo 106, Etapa 2, usando 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-formil-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida (19,5 mg, 0,05 mmol) y 8-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-3-oxa-1,8-diazaespiro [4,5] decan-2-ona (7,6 mg, 0,05 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{27}H_{31}FN_5O_4S$ $[M+H]^+$: 540 encontrado 540.

Ejemplo 135



10 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 8-Bencil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona

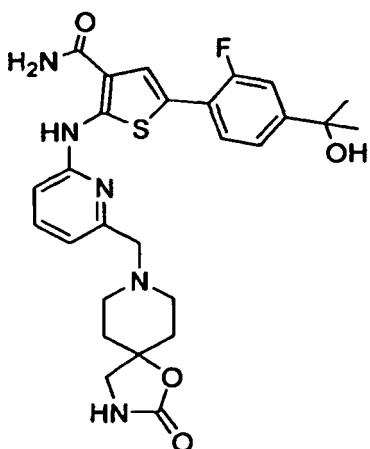
El compuesto del título se preparó de acuerdo con Ejemplo 134, Etapa 2, usando 4-(aminometil)-1-bencilpiperidin-4-ol (26,53 g, 121 mmol) como material de partida.

15 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,84 (s a, 2H), 1,96-2,03 (m, 2H), 2,57 (s a, 4H), 3,32 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 7,26-7,32 (m, 5H). Calc. para $C_{14}H_{19}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 247 encontrado 247.

Etapa 2: 1-Oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con Ejemplo 134, Etapa 3, usando 8-bencil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (16,1 g, 65 mmol) como material de partida.

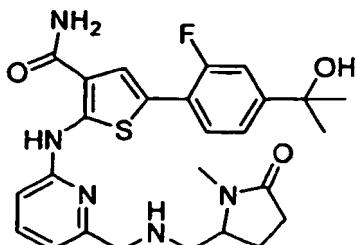
20 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,51-1,79 (m 4H), 2,62-2,65 (m, 2H), 2,77-2,79 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 2H), 4,46 (s a, 1H), 7,49 (s a, 1H). Calc. para $C_7H_{13}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 157 encontrado 157.



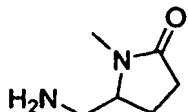
Etapa 3: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con Ejemplo 106, Etapa 2, usando 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-formil-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida (19,5 mg, 0,05 mmol) y 1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (7,6 mg, 0,05 mmol) como materiales de partida.
 Calc. para $C_{27}H_{31}FN_5O_4S$ [M+H]⁺: 540 encontrado 540.

Ejemplo 136

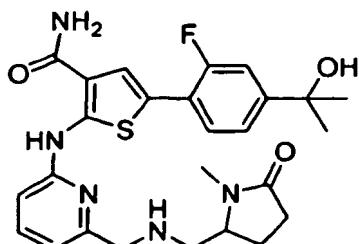


10 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(1-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metil]amino)metil]piridin-2-ylamino]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 5-(Aminometil)-1-metilpirrolidin-2-ona

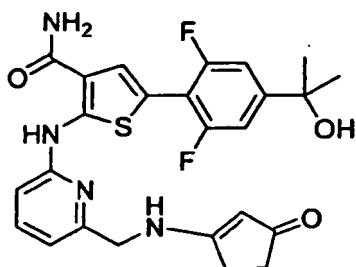
Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (1-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metilo (196 g, 0,73 mol), azida sódica (142 g, 2,19 mol) y *N*-metil-2-pirrolidinona (800 ml) se calentó a 80 °C durante dos horas, se enfrió, se diluyó con éter dietílico (3 l) y se filtró a través de lecho de gel de sílice. El lecho de gel de sílice se lavó con 1 l de una mezcla de metanol:éter dietílico (5: 1). Los filtrados combinados se concentraron al vacío. Posteriormente, el residuo se trató con una suspensión de hidruro sódico en aceite mineral (60 %, 44 g, 1,1 mol) a 10-15 °C con agitación rápida durante dos horas seguido de la adición de yoduro litio (155 g, 1,1 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C durante 3 horas. El hidruro sódico sin reacciones se inactivó con agua. La mezcla se diluyó con dioxano (1,5 l) y éter dietílico (5 l) y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. Despues, el lecho de gel de sílice se lavó con éter. Los filtrados combinados se concentraron, el residuo se disolvió en dioxano (2 l), se enfrió a 0 °C y se añadió trifenilfosfina (191 g, 0,73 mol) a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 horas, después se añadieron agua (25 ml) y amoniaco acuoso (1 ml, 25 %) y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas, se enfrió y se evaporó. El residuo se disolvió en isopropanol (2,5 l) y a la solución se añadió una solución de ácido oxálico (88 g, 0,7 mol) en isopropanol (1 l). El precipitado que se formó se filtró, se lavó con isopropanol (1 l) y se secó para dar el compuesto del título en forma de la sal oxalato.



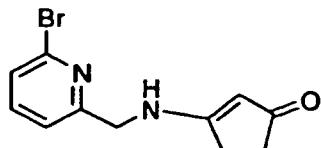
Etapa 2: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(1-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metil]amino}metil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 106, Etapa 2, usando la sal oxalato de 5-(aminometil)-1-metilpirrolidin-2-ona (21 mg, 0,096 mmol) y 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-formilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida (39 mg, 0,096 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{26}H_{31}FN_5O_3S$ [M+H]⁺: 512, encontrado 512.

Ejemplo 137

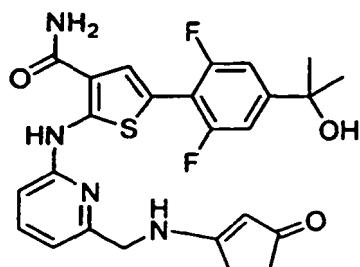


10 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(3-oxociclopent-1-en-1-il)amino]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 3-[(6-Bromopiridin-2-il)methyl]amino)ciclopent-2-en-1-ona.

Una solución de clorhidrato de 1-(6-bromopiridin-2-il)metanamina (500 mg, 2,24 mmol) en tolueno (10 ml) se cargó con trietilamina (0,31 ml, 2,24 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos, después de lo cual se añadieron ciclopentano-1,3-diona (330 mg, 3,36 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (43 mg, 0,022 mmol). La mezcla de reacción se calentó a refluo a 95 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (15 ml), hidróxido sódico 2 N (10 ml) y salmuera (10 ml). Las fases se separaron y después la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título. Calc. para $C_{11}H_{12}BrN_2O$ [M+H]⁺: 267, Encontrado: 267.



Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(3-oxociclopent-1-en-1-il)amino]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando

3-{{(6-bromopiridin-2-il)metil}amino}ciclopent-2-en-1-ona (128 mg, 0,48 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.

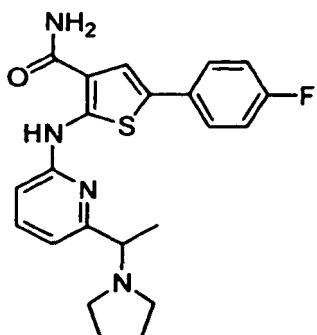
Calc. para $C_{25}H_{25}F_2N_4O_3S$ $[M+H]^+$: 499, Encontrado: 499.

- 5 Se preparó un ejemplo adicional usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo anterior y se ilustra en la siguiente tabla.

TABLA 6

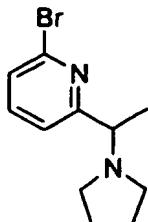
Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
138		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3-oxociclohex-1-en-1-il)amino]metil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 513, Encontrado: 513

Ejemplo 139



10

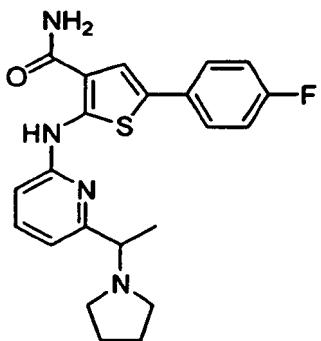
5-(4-Fluorofenil)-2-[(6-(1-pirrolidin-1-iletil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



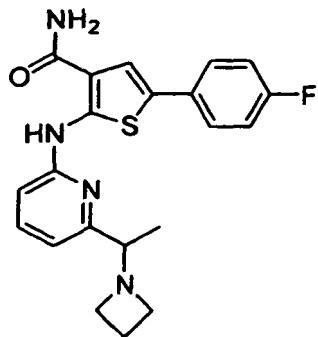
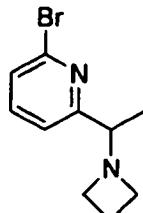
Etapa 1: 2-Bromo-6-(1-pyrrolidin-1-ylethyl)pyridina

- Una solución de 1-(6-bromopiridin-2-il)etanol (Ejemplo 3, Etapa 1) (0,5 g, 2,48 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a 0 °C se cargó con trietilamina (1,04 ml, 7,42 mmol) y después se añadió una solución de anhídrido metanosulfónico (0,56 g, 3,22 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se añadió pirrolidina (0,21 ml, 2,48 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de diecisés días, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de hidrógeno acuoso (1 M, 10 ml) y diclorometano (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con cloruro de hidrógeno acuoso (1 M, 10 ml). Las fases acuosas combinadas se neutralizaron con hidróxido sódico acuoso (2 M) hasta pH = 10 y después se extrajeron con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Calc. para $C_{11}H_{16}BrN_2$ $[M+H]^+$: 255, Encontrado: 255.

**Etapa 2: 5-(4-Fluorofenil)-2-{[6-(1-pirrolidin-1-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida**

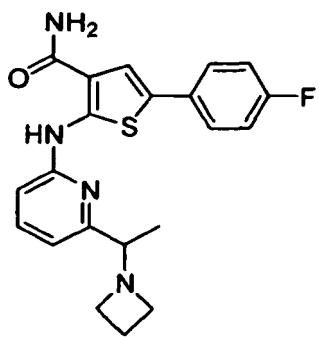
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 2-bromo-6-(1-pirrolidin-1-iletil)piridina (200 mg, 0,78 mmol) y 2-amino-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida (204 mg, 0,86 mmol) como materiales de partida.
5 Calc. para $C_{22}H_{24}FN_4OS [M+H]^+$: 411, Encontrado: 411.

Ejemplo 140**5-(4-Fluorofenil)-2-{[6-(1-pyrrolidin-1-ylethyl)piridin-2-yl]amino}thiophene-3-carboxamida**

10

Etapa 1: 2-(1-Azetidin-1-ylethyl)-6-bromopiridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 139, Etapa 1, usando azetidina (0,141 g, 2,48 mmol) y 1-(6-bromopiridin-2-il) etanol (0,500 g, 2,48 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{10}H_{14}BrN_2 [M+H]^+$: 241, Encontrado: 241.

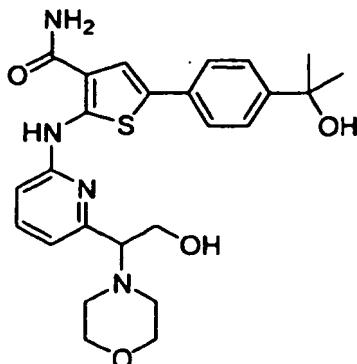
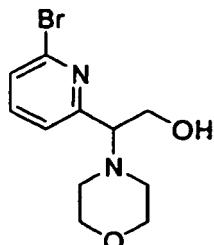


15

Etapa 2: 2-{{[6-(1-Azetidin-1-iletil)piridin-2-il]amino}-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida}

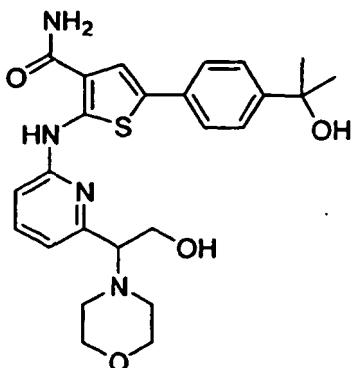
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 2-(1-azetidin-1-iletil)-6-bromopiridina (200 mg, 0,83 mmol) y 2-amino-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida (216 mg, 0,91 mmol) como materiales de partida.

- 5 Calc. para $C_{21}H_{22}FN_4OS$ $[M+H]^+$: 397, Encontrado: 397.

Ejemplo 141**5-[4-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida****10 Etapa 1: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-2-morfolin-4-iletolo**

A una solución de 4-[(6-bromopiridin-2-il)metyl]morfolina (Ejemplo 45, Etapa 1) (500 mg, 1,945 mmol) en tetrahidrofurano a -78 °C se le añadió una solución de LDA (1,8 M en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno, 3,24 ml, 5,83 mmol) durante 15 minutos. La solución de color rojo resultante se agitó a -78 °C durante una hora y después se añadió una solución de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetanol (580 mg, 3,89 mmol) en 14 ml de tetrahidrofurano se añadió.

- 15 Después de 2,5 horas, se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y éter dietílico (30 ml) y esta solución se lavó con hidróxido sódico acuoso (5 M, 15 ml) y salmuera (15 ml), carbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0,2-10 %/acetato de etilo) para producir el compuesto del título. Calc. para $C_{11}H_{16}BrN_2O_2$ $[M+H]^+$: 287, Encontrado: 287.



Etapa 2: 5-[4-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-morfolin-4-iletanol (194 mg, 0,68 mmol) y 2-amino-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (190 mg, 0,69 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{25}H_{31}N_4O_4S$ $[M+H]^+$: 483, Encontrado: 483.

- 5 Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo anterior y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 7

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
142		2-((6-[1-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il)amino)-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 531, Encontrado: 531
143		2-((6-[1-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 549, Encontrado: 549
144		5-[2,6-difluoro-4-(1hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[1-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 567, Encontrado: 567

(Continuación)

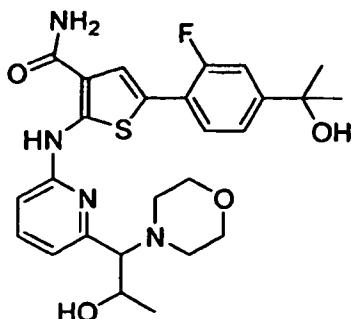
Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
145		4-[1-[6-(3-Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino]piridin-2-il]-2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de metilo	Calc. [M+H] ⁺ : 558, Encontrado: 558
146		4-[1-[6-(3-Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxil-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino]piridin-2-il]-2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de metilo	Calc. [M+H] ⁺ : 576, Encontrado: 576
147		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[2-hidroxi-1-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 501, Encontrado: 502

(Continuación)

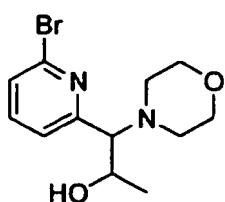
Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
148		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-[1-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 553, encontrado 553
149		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 501, Encontrado: 501
150		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-[(1S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida (Enantiómero A)	Calc. [M+H] ⁺ : 501, Encontrado: 501
151		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxil-1-metiletil)fenil]-2-{[6-[(1R)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida (Enantiómero B)	Calc. [M+H] ⁺ : 501, Encontrado: 501

(Continuación)

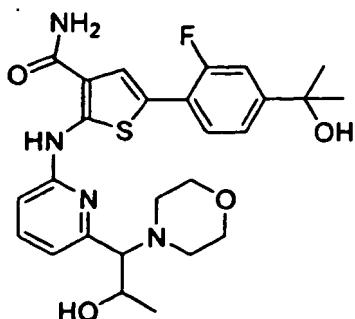
Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
152		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 519, Encontrado: 519
153		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-((1S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida (Enantiómero A)	Calc. [M+H] ⁺ : 519, Encontrado: 519
154		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-((1R)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida (Enantiómero B)	Calc. [M+H] ⁺ : 519, Encontrado: 519

Ejemplo 155

5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-ilpropil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

5 Etapa 1. 1-(6-Bromopiridin-2-il)-1-morfolin-4-ilpropan-2-ol

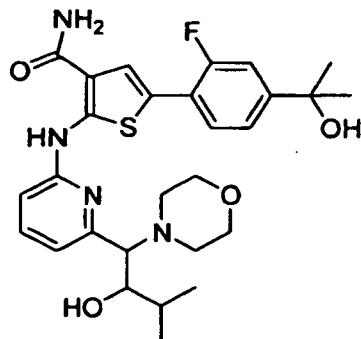
Se puso 4-[(6-bromopiridin-2-il)metyl]morfolina (Ejemplo 45, etapa 1) (200 mg, 0,78 mmol) en una atmósfera de argón y se recogió en tetrahidrofurano (8 ml). La solución se enfrió a -78 °C seguido de la adición de LDA (0,65 ml de 1,8 M, 1,17 mmol) durante 30 minutos. La reacción se mantuvo a -78 °C durante una hora. Despues, se añadió acetaldehído (0,1 ml, 7,8 mmol) y después la reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. Despues, se añadió una porción adicional de acetaldehído (0,1 ml, 7,8 mmol) y después la reacción se agitó durante 2 h más a -78 °C. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación de la mezcla en bruto por cromatografía ultrarrápida (silice, metanol al 0-5 %/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Calc. para C₁₂H₁₈BrN₂O₂ [M+H]⁺: 301; encontrado 301.



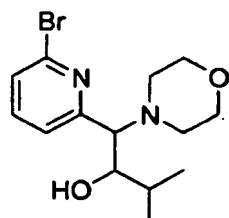
15 Etapa 2. 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-ilpropil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,510 mmol) y 1-(6-bromopiridin-2-il)-1-morfolin-4-ilpropan-2-ol (168 mg, 0,510 mmol) como materiales de partida.

20 RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 11,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,31 (d, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 0,89 (d, 3H). Calc. para C₂₆H₃₂FN₄O₄S [M+H]⁺: 515; encontrado 515.

Ejemplo 156

5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2-hidroxi-3-metil-1-morfolin-4-ilbutil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



5

Etapa 1. 1-(6-Bromopiridin-2-il)-3-metil-1-morfolin-4-ilbutan-2-ol

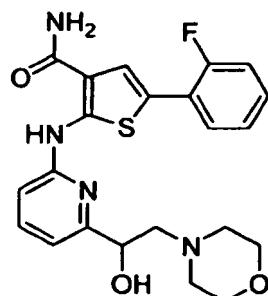
Se puso 4-[(6-bromopiridin-2-il)methyl]morfolina (Ejemplo 45, Etapa 1) (500 mg, 1,95 mmol) en una atmósfera de argón y después se recogió en tetrahidrofurano (19,5 ml). La solución se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota LDA (1,62 ml de 1,8 M, 2,92 mmol) durante 30 minutos. La mezcla se agitó a -78 °C durante una hora. Despues, se añadió isobutiraldehído (0,71 ml, 7,8 mmol) y después la reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 50-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Calc. para $C_{14}H_{22}BrN_2O_2$ [M+H]⁺: 329; encontrado 329.

15

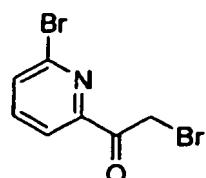
Etapa 2. 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2-hidroxi-3-metil-1-morfolin-4-ilbutil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,510 mmol) y 1-(6-bromopiridin-2-il)-3-metil-1-morfolin-4-ilbutan-2-ol (168 mg, 0,51 mmol) como materiales de partida.

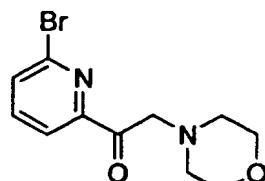
RMN¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 11,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,49 (d, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,33 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,70 (d, 3H). Calc. para $C_{28}H_{36}FN_4O_4S$ [M+H]⁺: 543; encontrado 543.

Ejemplo 157

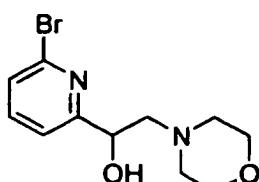
5-(2-Fluorofenil)-2-{[6-(1-hidroxi-2-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

5 Etapa 1: 2-Bromo-1-(6-bromopiridin-2-il)etanona

Una solución de 1-(6-bromopiridin-2-il)etanona (9,2 g, 46,0 mmol) en ácido acético (25 ml) se calentó a 70 °C y se añadió gota a gota bromo (2,4 ml, 46,0 mmol) durante 30 minutos. Después de 75 minutos, la solución se enfrió a temperatura ambiente y precipitó un sólido de color amarillo, que se recogió por filtración y se lavó con ácido acético (3 x 10 ml). Después, el sólido se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (150 ml), hexanos (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (75 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (dclorometano al 10-50 %/hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Calc. para C₇H₆Br₂NO [M+H]⁺: 278, Encontrado: 278.

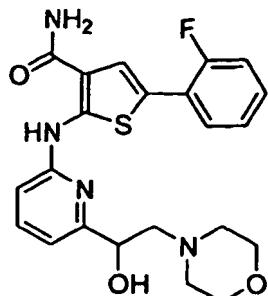
15 Etapa 2: 1-(6-Bromopiridin-2-il)-2-morfolin-4-iletanona

A una solución de 2-bromo-1-(6-bromopiridin-2-il)etanona (250 mg, 0,90 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y dimetilformamida (1 ml) se le añadió morfolina (0,18 ml, 2,0 mmol). Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. Calc. para C₁₁H₁₄BrN₂O₂ [M+H]⁺: 285, Encontrado: 285.

Etapa 3: 1-(6-Bromopiridin-2-il)-2-morfolin-4-iletanol

A una solución de 1-(6-bromopiridin-2-il)-2-morfolin-4-iletanona (234 mg, 0,82 mmol) en metanol a 0 °C se le añadió borohidruro sódico (31,0 mg, 0,82 mmol). Después de 30 minutos, se añadió ácido fórmico (0,1 ml) y después la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se

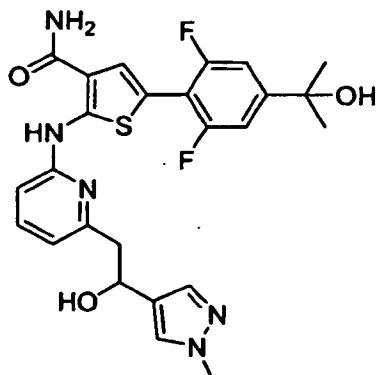
concentró para dar el compuesto del título. Calc. para $C_{11}H_{16}BrN_2O_2 [M+H]^+$: 287, Encontrado: 287.



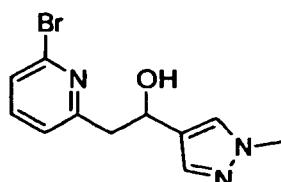
Etapa 4: 5-(2-Fluorofenil)-2-[(6-(1-hidroxi-2-morfolin-4-iletil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 1-(6-bromopiridin-2-il)-2-morfolin-4-iletanol (86 mg, 0,30 mmol) y 2-amino-5-(2-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida (72 mg, 0,31 mmol) como materiales de partida.
 5 Calc. para $C_{22}H_{24}FN_4O_3S [M+H]^+$: 443, Encontrado: 443.

Ejemplo 158

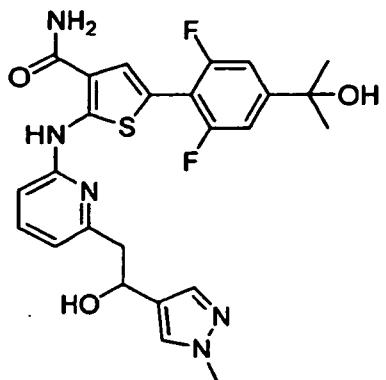


- 10 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[2-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1. 2-(6-Bromopiridin-2-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanol

- Se recogió diisopropilamina (0,73 ml, 5,09 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota n-buLi (2,04 ml, 5,09 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 90 minutos. La solución de LDA resultante se transfirió mediante una cánula a una solución de 2-bromo-6-metilpiridina (500 mg, 2,91 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C. Despues de agitar durante 1 hora a -78 °C, se añadió una solución de 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehido (640 mg, 5,81 mmol) en THF (3 ml) y la agitación se continuó durante 30 minutos. Se añadió NH₄Cl saturado y los productos se extrajeron en EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 12-100 %-hexanos seguido de MeOH al 0-10 %-EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Calc. para $C_{11}H_{13}BrN_3O [M+H]^+$: 282, 284, Encontrado: 282, 284.

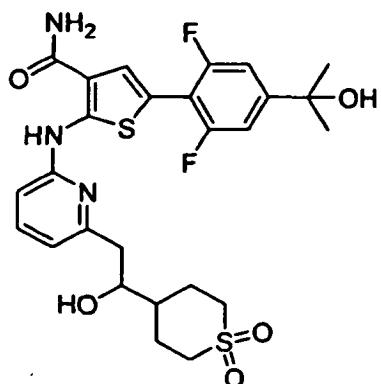


Etapa 2. 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[2-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

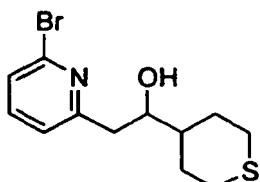
- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando (2-(6-bromopiridin-2-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanol (0,090 g, 0,32 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,10 g, 0,32 mmol) como materiales de partida.
Calc. para $C_{25}H_{26}F_2N_5O_3S$ $[M+H]^+$: 514, Encontrado: 514.
- 10 Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 8

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
159		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[2-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 448, Encontrado: 448
160		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[2-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 462, Encontrado: 462

Ejemplo 161

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il}amino)tofeno-3-carboxamida

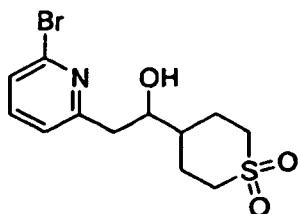


5

Etapa 1: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etanol

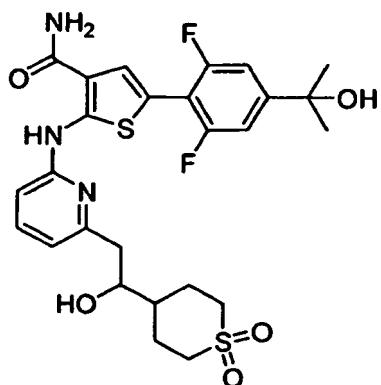
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 158, Etapa 1, usando 2-bromo-6-metilpiridina (1,5 g, 8,72 mmol) y tetrahidro-2H-tiopiran-4-carbaldehído (2,27 g, 17,4 mmol) como materiales de partida.

10 Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrNOS} [\text{M}+\text{H}]^+$: 302, 304, Encontrado: 302, 304.



Etapa 2: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etanol

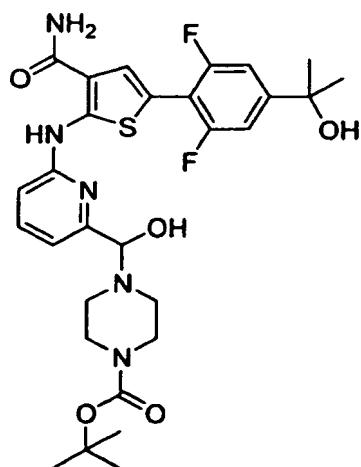
Se recogió 2-(6-bromopiridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il) etanol (1,90 g, 6,27 mmol) en DCM (60 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió m-CPBA (3,09 g, 13,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos antes de calentar a temperatura ambiente y agitar durante una noche. La mezcla de reacción se purificó directamente por MPLC (EtOAc al 40-100 %-hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrNO}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 334, 336, Encontrado: 334, 336.



Etapa 3. 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida

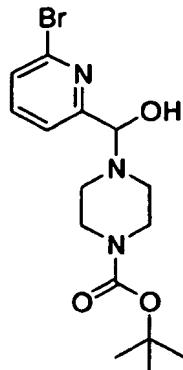
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 2-(6-bromopiridin-2-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etanol (0,11 g, 0,32 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,10 g, 0,32 mmol) como materiales de partida.
Calc. para $C_{26}H_{30}F_2N_3O_5S_2 [M+H]^+$: 566, Encontrado: 566.

Ejemplo 162



10

4-[[6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il](hidroxi)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

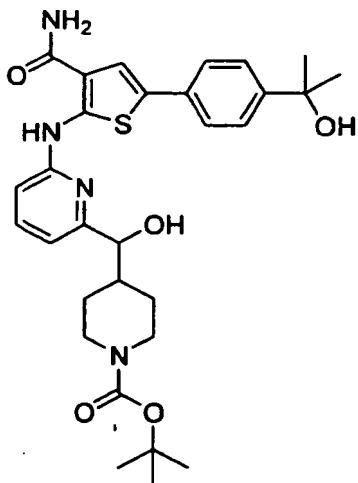


Etapa 1: 4-[(6-bromopiridin-2-il)(hidroxi)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se disolvió 2,6-dibromopiridina (5,45 g, 23,01 mmol) en tetrahidrofano (27,3 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera

de argón, después de lo cual, se añadió n-butillitio (10,40 ml, 26,0 mmol) y la solución se agitó durante treinta minutos. Se añadió una solución de 4-formilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 23,47 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y la solución se agitó a -78 °C durante una hora y después una hora a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico saturado (10 ml) y se agitó durante diez minutos. El producto se extrajo con éter, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

5 Calc. para $C_{18}H_{30}BrN_2O$, $[M+H]^+$: 372, Encontrado: 372.

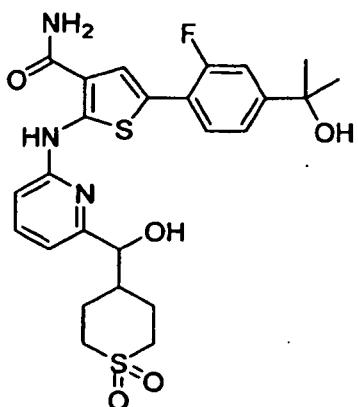


10 Etapa 2: 4-[6-(3-(Aminocarbonil)-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il](hidroxi)metil]piperidin-1-carboxilato terc-butilo

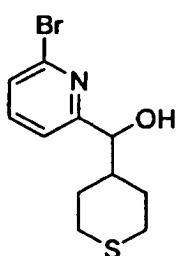
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,20 g, 0,73 mmol) y 4-[6-(6-bromopiridin-2-il)(hidroxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,27 g, 0,71 mmol) como materiales de partida.

Calc. para $C_{30}H_{39}N_4O_5S$ $[M+H]^+$: 567, Encontrado: 567.

15 Ejemplo 163

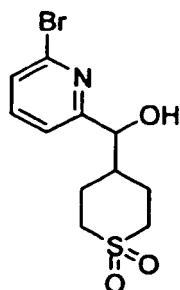


2-(6-[2-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(hidroxi)metil]piridin-2-il]amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: (6-Bromopiridin-2-il)(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanol

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 162, Etapa 1 con 2,6-dibromopiridina (3,64 g, 15,36 mmol) y tetrahidro-2H-tiopiran-4-carbaldehído (2,00 g, 15,36 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{11}H_{15}NOS$ [M+H]⁺: 289, Encontrado: 289.

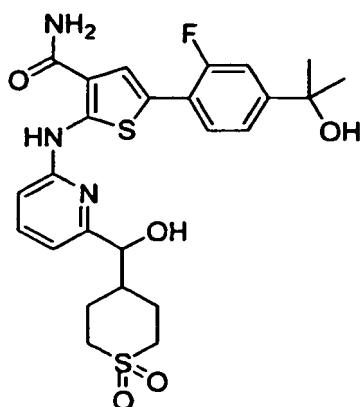


5

Etapa 2: (6-Bromopiridin-2-il)(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanol

Se disolvió (6-bromopiridin-2-il)(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanol (0,10 g, 0,35 mmol) en diclorometano (2,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,18 g, 0,80 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico saturado y se diluyó con diclorometano.

- 10 Después de la separación de las fases, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título. Calc. para $C_{11}H_{15}NO_3S$ [M+H]⁺: 321, Encontrado: 321.

**Etapa 3: 2-((6-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(hidroximetil]piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida**

15 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,14 g, 0,47 mmol) y (6-bromopiridin-2-il)(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanol (0,15 g, 0,46 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{25}H_{29}N_3O_5S_2$ [M+H]⁺: 534, Encontrado: 534.

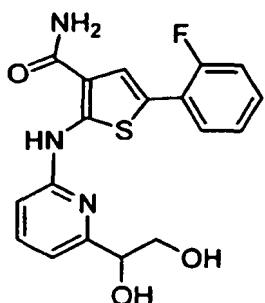
- 20 Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 9

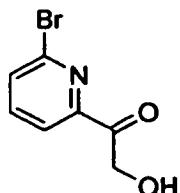
Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
164		2-((6-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-thiopyran-4-il)(hidroxi)methyl)piridin-2-il)amino)-5-(2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 552, Encontrado: 552
165		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 486, Encontrado 486
166		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 504, Encontrado: 504
167		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 490, Encontrado: 490

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
168		4-[{6-(3-(Aminocarbonil)-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino]piridin-2-il}(hidroxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Calc. [M+H] ⁺ : 567, Encontrado: 567

Ejemplo 169

5 2-{[6-(1,2-Dihidroxietil)piridin-2-il]amino}-5-(2-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: 1-(6-Bromopiridin-2-il)-2-hidroxietanona**

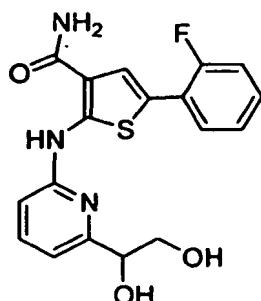
10 A una solución de 2-bromo-1-(6-bromopiridin-2-il)etanona (500 mg, 1,79 mmol) en dimetilformamida (11,5 ml) se le añadió nitrito sódico (124 mg, 1,79 mmol). Después de 14 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO): δ 7,94 (m, 2 H), 7,91 (m, 1 H), 5,07 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 5,9 Hz, 2 H).



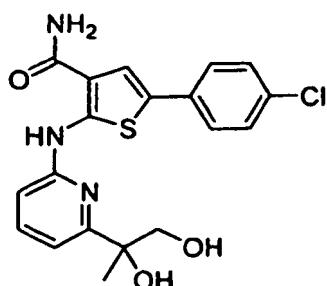
Etapa 2: 1-(6-Bromopiridin-2-il)etano-1,2-diol

Una solución de 1-(6-bromopiridin-2-il)-2-hidroxietanona (2,2 g, 10,18 mmol) en etanol (127 ml) se cargó con boro hidruro sódico (0,385 g, 10,18 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se concentró a sequedad y después se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y 3:1 de bicarbonato sódico acuoso saturado:agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

- 5 RMN ^1H (600 MHz, DMSO): δ 7,69 (m, 1 H), 7,46 (m, 2 H), 5,50 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 4,49 (m, 1 H), 3,61 (m, 1 H), 3,46 (m, 1 H).

**10 Etapa 3: 2-{{[6-(1,2-Dihidroxietil)piridin-2-il]amino}-5-(2-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida}**

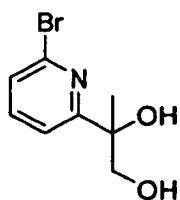
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 1-(6-bromopiridin-2-il)etano-1,2-diol (71 mg, 0,33 mmol) y 2-amino-5-(2-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida (78 mg, 0,33 mmol) como materiales de partida. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}]^+$: 374, Encontrado: 374.

Ejemplo 170

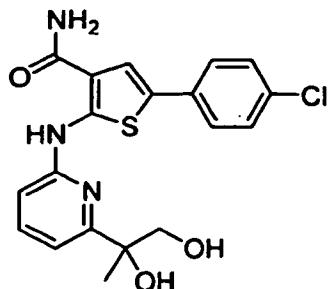
15

5-(4-Clorofenil)-2-{{[6-(1,2-dihidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida}**Etapa 1: 2-Bromo-6-isopronenilpiridina**

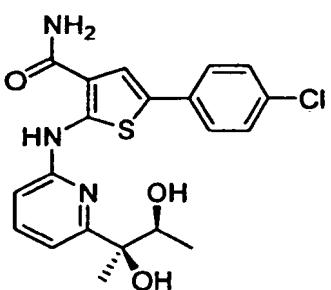
- 20 A una solución de 2-(6-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (Ejemplo 2, Etapa 1) (2,44 g, 11,29 mmol) y anhídrido metansulfónico (5,90 g, 33,9 mmol) en diclorometano (35 ml) se le añadió trietilamina (6,26 ml, 45,2 mmol). Después de tres horas, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El líquido de color amarillo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2-20 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (600 MHz, DMSO): δ 7,70 (t, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 5,33 (s, 1 H), 2,06 (s, 3 H).

**Etapa 2: 2-(6-Bromopiridin-2-il)propano-1,2-diol**

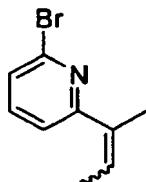
A una solución de 2-bromo-6-isopropenilpiridina (0,510 g, 2,57 mmol) en acetona (1 ml) y agua (2 ml) se le añadió N-óxido de *N*-metilmorfolina (0,317 g, 2,70 mmol) seguido de tetraóxido de osmio (0,257 ml, 0,013 mmol). Después de 5 16 horas, se añadieron ditionita (0,05 g) y agua (1,5 ml). Después de 15 minutos más, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite. El filtro se aclaró con acetona (3 x 1,5 ml) y el filtrado se concentró al vacío para retirar la acetona. El líquido restante se diluyó con 9:1 de cloroformo:isopropanol (4 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno acuoso (2 M) hasta que la fase acuosa fue ácida. Las fases se separaron y la fase acuosa ácida ($\text{pH} = 1$) se extrajo con 9:1 de 10 cloroformo:isopropanol (2 x 4 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 3:1 de agua:salmuera (2,5 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (4 ml) y salmuera (4 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 232, Encontrado: 232.



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 15 2-amino-5-(4-clorofenil)thiopheno-3-carboxamida (240 mg, 0,95 mmol) y 2-(6-bromopiperidin-2-yl)propano-1,2-diol (200 mg, 0,86 mmol) como materiales de partida. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 404, Encontrado: 404.

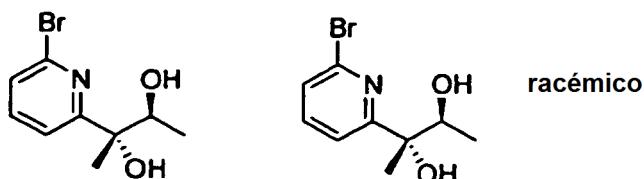
Ejemplo 171

20 5-(4-Clorofenil)-2-((6-[(*cis*)-1,2-dihidroxi-1-metilpropil]piridin-2-yl)amino)thiopheno-3-carboxamida

**Etapa 1: 2-Bromo-6-[(1E)-1-methylprop-1-en-1-yl]piridina and 2-Bromo-6-[(1Z)-1-methylprop-1-en-1-yl]piridina**

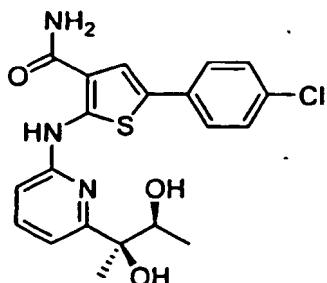
A una solución de 2,6-dibromopiperidina (3 g, 12,66 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml), en una atmósfera de argón a 0 °C

se le añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,07 g, 0,13 mmol) y dibencilidenoacetona bis(trifenilfosfina) (0,116 g, 0,13 mmol) y después se realizaron 4 ciclos de vacío/enjuague con argón. Después, se añadió bromo[(1E)-1-metilprop-1-en-1-il]magnesio en tetrahidrofurano (0,5 M, 25,3 ml, 12,66 mmol) durante 5 minutos y la reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente. Después de seis días, la mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (50 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un embudo Buchner y después se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano al 15-75 %/hexanos) para dar una mezcla de 2-bromo-6-[(1E)-1-metilprop-1-en-1-il]piridina y 10 2-bromo-6-[(1Z)-1-metilprop-1-en-1-il]piridina en forma de un sólido de color blanco.
 Calc. para $C_9H_{11}BrN [M+H]^+$: 212, Encontrado: 212.



Etapa 2: Trans-2-(6-Bromopiridin-2-il)butano-2,3-diol y cis-2-(6-Bromopiridin-2-il)butano-2,3-diol

Una mezcla de 2-bromo-6-[(1E)-1-metilprop-1-en-1-il]piridina y 2-bromo-6-[(1Z)-1-metilprop-1-en-1-il]piridina (2,69 g, 12,66 mmol) se disolvió en acetona (10 ml) seguido de la adición de agua (10 ml), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (1,56 g, 13,29 mmol) y tetraóxido de osmio (1,27 ml, 0,063 mmol). Después de 48 horas, se añadieron ditionita (0,15 g), florisilo (1,5 g) y agua (8 ml). Después de 15 minutos más, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite. El filtro se aclaró con acetona (2 x 5 ml, después 2 x 10 ml) y el filtrado se concentró al vacío para retirar la acetona. El líquido restante se diluyó con 9:1 de cloroformo:isopropanol (20 ml) y cloruro de hidrógeno acuoso (1 M, 20 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa ácida ($pH = 1$) se extrajo con 9:1 de cloroformo:isopropanol (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 3:1 de agua:salmuera (12 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 1-8 %/diclorometano) para proporcionar por separado trans-2-(6-bromopiridin-2-il)butano-2,3-diol y cis-2-(6-bromopiridin-2-il)butano-2,3-diol. Calc. para $C_9H_{13}BrNO_2 [M+H]^+$: 246, Encontrado: 246.



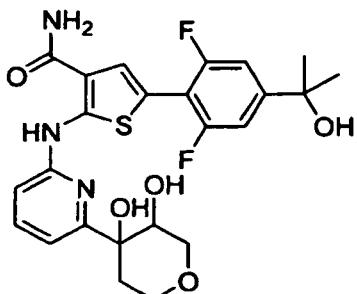
Etapa 3: 5-(4-Chlorofenil)-2-((6-((1R,2S)-1,2-dihydroxi-1-metilpropil)piridin-2-yl)amino)furan-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-(4-clorofenil)furan-3-carboxamida (226 mg, 0,89 mmol) y cis-2-(6-bromopiridin-2-il)butano-2,3-diol (200 mg, 0,81 mmol) como materiales de partida.
 Calc. para $C_{20}H_{21}ClN_3O_3S [M+H]^+$: 418, Encontrado: 418.

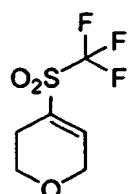
Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 10

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
172		5-(2,5-diclorofenil)-2-{[6-(1,2-dihidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 424, Encontrado: 424
173		2-{[6-(1,2-dihidroxietil)piridin-2-il]amino}-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 374, Encontrado: 374
174		2-{[6-[(1S)-1,2-dihidroxietil]piridin-2-yl]amino}-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 428, Encontrado: 428
175		2-{[6-[(1R)-1,2-dihidroxietil]piridin-2-yl]amino}-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 428, Encontrado: 428
176		5-(4-clorofenil)-2-{[6-[(frans)-1,2-dihidroxietil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 418, Encontrado: 418

Ejemplo 177

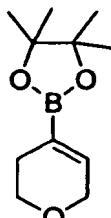
3-C-[6-(3-Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]-1,5-anhidro-2-desoxipentitol



5

Etapa 1: 4-[(Trifluorometil)sulfonil]-3,6-dihidro-2H-piran

Se pusieron tetrahidrofurano (46,0 ml) y LDA (1,8 M en THF) (6,10 ml, 10,99 mmol) en un matraz de 3 bocas que se había evacuado y se lavó abundantemente con argón. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de tetrahidro-4H-piran-4-ona (1 g, 9,99 mmol) en THF (10 ml) y mediante un embudo de adición durante el intervalo de 20 minutos. La solución se agitó a -78 °C durante 25 minutos, momento en el que se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (3,82 g, 10,69 mmol), la solución se calentó a cero grados y la temperatura se mantuvo durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío y se filtró sobre una capa de alúmina (10: 1 de hexanos/ EtOAc) para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 5,80 (m, 1 H), 4,24 (c, 2 H), 3,87 (t, 2 H), 2,44 (m, 2 H).

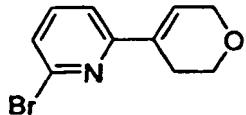


15

Etapa 2: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano

Se puso dioxano (0,25 ml) en un matraz y se burbujeó argón a través del mismo durante varios minutos. Se pusieron bis(pinacolato)diboro (120 mg, 0,47 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (23,88 mg, 0,043 mmol), acetato potásico (127 mg, 1,29 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio (II) diclorometano (31,5 mg, 0,043 mmol) en un matraz y se usó argón para desgasificar el matraz. El dioxano desgasificado se usó para transferir triflato de vinilo (100 mg, 0,43 mmol) en el matraz y la solución se calentó durante una noche a 80 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con agua y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna, que se usó para purificación, para producir el compuesto del título.

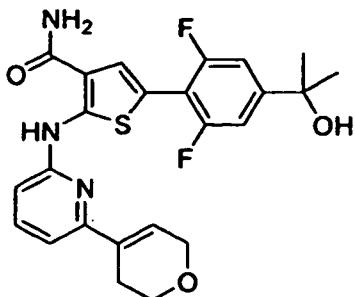
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,50 (m, 1 H), 4,17 (c, 2 H), 3,73 (t, 2 H), 2,20 (m, 2 H), 1,24 (s, 12 H).

**Etapa 3: 2-Bromo-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridina**

Se pusieron 2,6-dibromopiridina (710 mg, 3,00 mmol), carbonato potásico (1184 mg, 8,57 mmol), PdCl₂ (dppf) (104

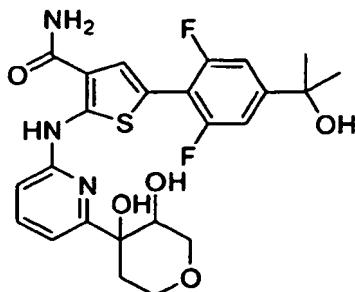
mg, 0,14 mmol) en un matraz y el matraz se purgó con argón. Se disolvió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (600 mg, 2,86 mmol) en DMF desgasificada (19 ml), se añadió a la mezcla de reacción y se realizaron 5 ciclos de purgado con argón/vacío. La reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título.

5 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,47 (t, 1H), 7,30 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 4,34 (m, 2 H), 3,90 (t, 2 H), 2,56 (m, 2 H).



10 Etapa 4: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida

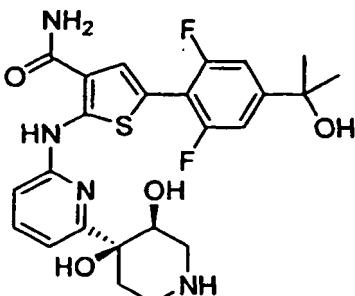
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento enumerado en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,24 g, 0,75 mmol) y 2-bromo-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridina (0,18 g, 0,74 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₂₄H₂₄F₂N₃O₃S [M+H]⁺: 472, Encontrado: 472.



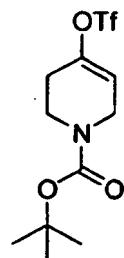
Etapa 5: 3-C-[6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino]piridin-2-il]-1,5-anhidro-2-desoxipentitol

20 Se disolvió 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol) en una mezcla de tetrahidrofúano (1,40 ml) y agua (0,68 ml). Se añadieron N-óxido de 4-metilmorfolina (14,91 mg, 0,13 mmol) y tetraóxido de osmio (3,33 µl, 10,60 µmol) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. Se añadió tiosulfato sódico saturado y la reacción se agitó durante diez minutos. El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonaítrilo al 10-100 %/agua + modificador de TFA al 0,05 %) proporcionó el compuesto del título. Calc. para C₂₄H₂₆F₂N₃O₃S [M+H]⁺: 506, Encontrado: 506.

25 **Ejemplo 178**

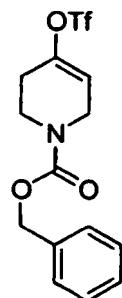


5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida



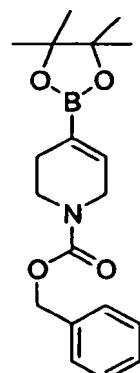
Etapa 1: 4-(Trifluorometilsulfoniloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

- 5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, se puso una solución de diisopropilamina (5,0 g, 49,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). La temperatura se enfrió a -78 °C. A lo anterior se le añadió gota a gota n-butillitio (19,8 ml, 49,8 mmol, 2,5 M). La temperatura se mantuvo a -78 °C durante 30 min, seguido de la adición de una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (9,0 g, 45,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Después de 2 horas a -78 °C, se añadió una solución de n-feniltrifluorometanatosulfonimida (17,7 g, 49,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) mientras se calentaba a una temperatura de -70 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 2 horas más mientras la temperatura se mantenía -60 y -70 °C. La mezcla se concentró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por eluyendo a través de una columna con un sistema de disolvente de 1/20 de acetato de etilo/éter de petróleo para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



15 **Etapa 2: 4-(Trifluorometilsulfoniloxi)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de bencilo**

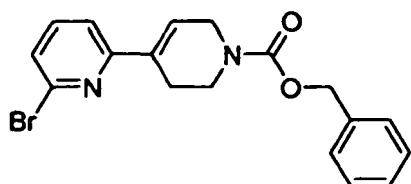
- En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso 4-(trifluorometilsulfoniloxi)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 10,00 mmol). A éste se le añadió diclorometano (20 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (5 ml). La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante una noche mientras la temperatura se mantenía a temperatura ambiente. La mezcla se concentró por evaporación al vacío usando un evaporador rotatorio. A esto le siguió la adición de diclorometano (20 ml). A esto le siguió la adición de trietilamina (3,03 g, 29,94 mmol). A la mezcla se le añadió cloroformato de bencilo (2,05 g, 12,02 mmol). La solución resultante se dejó reaccionar durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:40 de EtOAc/éter de petróleo) para producir el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo.
- 25 Calc. para $C_{14}H_{15}F_3NO_5S [M+H]^+$: 366, Encontrado: 366.



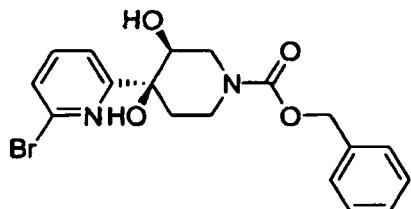
Etapa 3: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de bencilo

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2000 ml se purgó con nitrógeno y se añadió una solución de 4-(trifluorometilsulfoniloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo (34,8 g, 95,26 mmol) en 1,4-dioxano (589 ml), seguido de la adición secuencial de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-

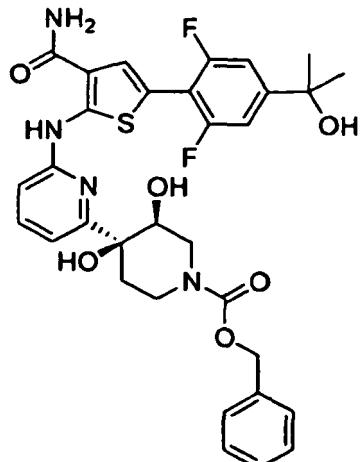
5 1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (26,62 g, 104,84 mmol), PdCl₂ (dppf) (2,73 g, 3,34 mmol) y acetato potásico (28 g, 285,42 mmol). La solución resultante se dejó reaccionar durante una noche a 80 °C. La solución se enfrió y se concentró a presión reducida. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó una vez con agua (40 ml). La solución resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. La mezcla en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (1:20 de EtOAc/éter de petróleo) para producir el compuesto del título. Calc. para C₁₉H₂₇BNO₄ [M+H]⁺: 344, Encontrado: 344.

**Etapa 4: 6-Bromo-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridin-1'(2'H)-carboxilato de bencilo**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento enumerado en el Ejemplo 177, Etapa 3, con 2,6-dibromopiridina (0,77 g, 3,21 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de bencilo (1,05 g, 3,06 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₁₈H₁₈BrN₂O₂ [M+H]⁺: 374, Encontrado: 374.

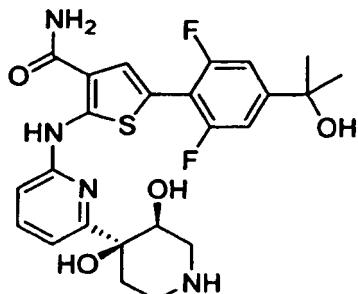
**Etapa 5: (3S,4S)-4-(6-Bromopiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento enumerado en el Ejemplo 177, Etapa 5, con 6-bromo-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridin-1'(2'H)-carboxilato de bencilo (0,10 g, 0,27 mmol) como material de partida. Calc. para C₁₈H₂₀BrN₂O₄ [M+H]⁺: 408, Encontrado: 408.

**Etapa 6: (3S,4S)-4-[6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento enumerado en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,11 g, 0,34 mmol) y (3S,

4S)-4-(6-bromopiridin-2-il)-3,4- dihidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,13 g, 0,33 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{32}H_{33}F_2N_4O_6S$ [M+H]⁺: 639, Encontrado: 639.

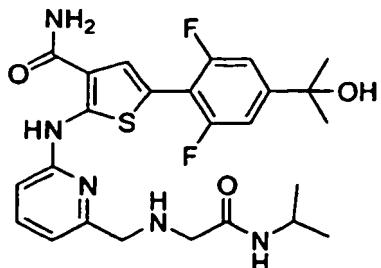


5 Etapa 7: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

Se disolvió (3S,4S)-4-[6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il]-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,16 mmol) en metanol (4,6 ml) y se sometió al equipo hidrogenador cúbico de H, donde la solución pasó a través de un cartucho de paladio sobre carbono a 0,5 ml/min, a una temperatura de 35 °C y una presión de hidrógeno de 0,28 MPa (40 Psi). Una vez completa, la solución se concentró y el residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título.

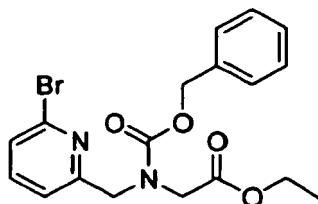
Calc. para $C_{24}H_{26}F_2N_4O_4S$ [M+H]⁺: 505, Encontrado: 505.

Ejemplo 179



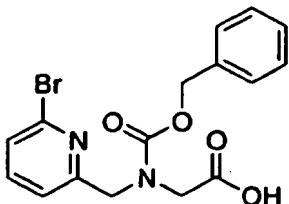
15 Etapa 1: N-[(6-bromopiridin-2-il)metil]glicinato de metilo

Se pusieron 6-bromopiridin-2-carbaldehído (10 g, 53,8 mmol) y etil éster de glicina clorhidrato (7,50 g, 53,8 mmol) en un matraz. Se añadieron dicloroetano (220 ml) y trietilamina (7,49 ml, 53,8 mmol) y la reacción se agitó durante 45 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (15,95 g, 75 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, bicarbonato sódico saturado y carbonato sódico saturado para hacer el pH básico. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título. Calc. para $C_{10}H_{14}BrN_2O_2$ [M+H]⁺: 274, Encontrado: 274.

**Etapa 2: *N*-(benciloxi)carbonil-*N*-[(6-bromopiridin-2-il)metil]glicinato de etilo**

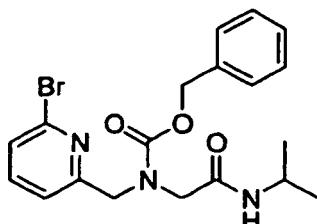
Se suspendió hidruro sódico (88 mg, 2,20 mmol) en DMF (2,93 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió *N*-(6-bromopiridin-2-il)metil]glicinato de etilo (200 mg, 0,73 mmol) y la solución se agitó durante treinta minutos a 0 °C.

- 5 Se añadió cloroformato de bencilo (0,11 ml, 0,73 mmol) y la solución se calentó a 50 °C y se dejó en agitación hasta que se completó. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título. Calc. para $C_{18}H_{20}BrN_2O_4 [M+H]^+$: 407, Encontrado: 407.

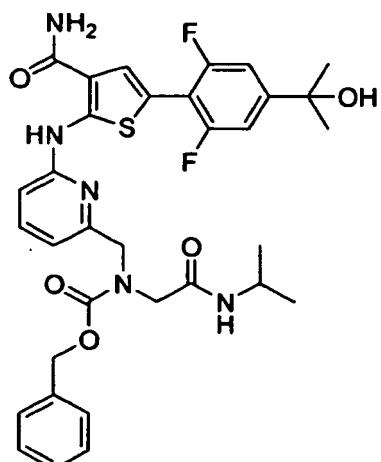
**10 Etapa 3: *N*-(Benciloxi)carbonil-*N*-[(6-bromopiridin-2-il)metil]glicina**

Se disolvió *N*-(benciloxi)carbonil-*N*-[(6-bromopiridin-2-il)metil]glicinato de etilo (0,21 g, 0,52 mmol) en metanol (5,1 ml) y *terc*-butanol (5,1 ml). Se añadió hidróxido potásico (2,6 ml, 2,60 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante dos horas. La reacción se hizo ácida con ácido clorhídrico 1 M y el producto se extrajo con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto se usó sin purificación adicional para producir el compuesto del título.

15

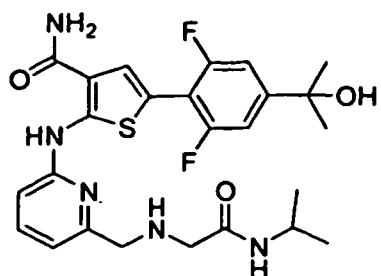
**Etapa 4: [(6-Bromopiridin-2-il)metil][2-(isopropilamino)-2-oxoetil]carbamato de bencilo**

- 20 Se disolvió *N*-(benciloxi)carbonil-*N*-[(6-bromopiridin-2-il)metil]glicina (0,16 g, 0,42 mmol) en DMF (2,1 ml) y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (0,081 g, 0,42 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,066 g, 0,43 mmol). Se añadió isopropilamina (0,025 g, 0,42 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 %/agua + modificador de TFA al 0,05 %) para producir el compuesto del título. Calc. para $C_{19}H_{23}BrN_3O_3 [M+H]^+$: 420, Encontrado: 420.



Etapa 5: {[6-({3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]carbamato de bencilo

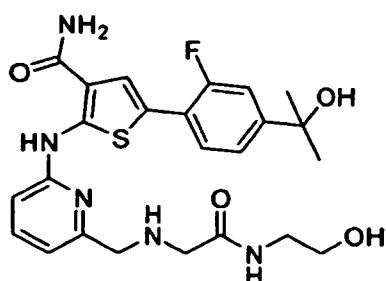
5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,92 g, 0,30 mmol) y [(6-bromopiridin-2-il)metil][2-(isopropilamino)-2-oxoetil]carbamato de bencilo (0,12 g, 0,30 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{33}H_{36}FN_5O_5S$ [M+H]⁺: 652, Encontrado: 652.



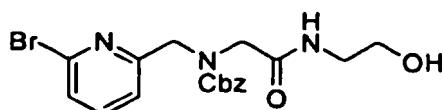
10 Etapa 6: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-({2-(isopropilamino)-2-oxoetil}amino)metil]piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida

Se disolvió {[6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]carbamato de bencilo (83 mg, 0,13 mmol) en metanol. Se añadió paladio sobre carbono (0,68 mg, 6,4 μmol) y se puso un globo de hidrógeno en la parte superior. La solución se evacuó y después se cargó con hidrógeno varias veces. La reacción se agitó durante 3 horas. La solución se filtró a través de celite y se concentró. 15 El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 %/agua + modificador de TFA al 0,05 %) para producir el compuesto del título. Calc. para $C_{25}H_{30}F_2N_5O_3S$ [M+H]⁺: 518, Encontrado: 518.

Ejemplo 180



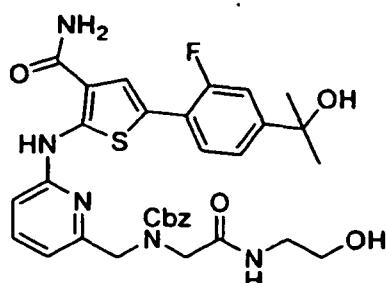
20 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-({2-[(2-hidroxietil)amino]-2-oxoetil}amino)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: {[6-Bromopiridin-2-il]metil}{2-[(2-hidroxietil)amino]-2-oxoetil}carbonato de bencilo

Una mezcla de *N*-[(benciloxi)carbonil]-*N*-[(6-bromopiridin-2-il)metil]glicina (Ejemplo 179, Etapa 3) (112 mg, 0,295 mmol), 2-aminoetanol (18 µl, 0,295 mmol), HOBT (59 mg, 0,325 mmol) y PS-CDI (586 mg, 0,732 mmol) en DCM (4,0 ml) se irradió en el microondas a 100 °C durante 5 min. A esta mezcla se le añadieron MP-isocianato (967 mg, 1,22 mmol), PS-trisamina (393 mg, 1,34 mmol) y DCM (5,0 ml) y se irradiaron en el microondas a 100 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente.

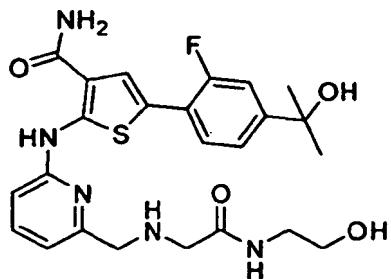
Calc. para $C_{18}H_{21}BrN_3O_4$ [M+H]⁺: 422, Encontrado: 422.



10

Etapa 2: {[6-(3-aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino}piridin-2-ilmetil{2-[(2-hidroxietil)amino]-2-oxoetil}carbamato de bencilo

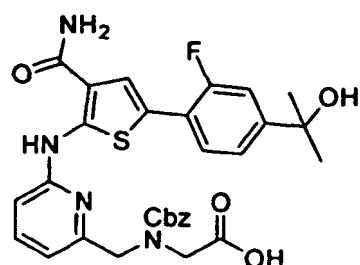
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (50 mg, 0,17 mmol) y {[6-bromopiridin-2-il]metil}{2-[(2-hidroxietil)amino]-2-oxoetil}carbamato de bencilo (110 mg, 0,26 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{32}H_{35}FN_5O_6S$ [M+H]⁺: 635, Encontrado: 635.



Etapa 3: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((2-[(2-hidroxietil)amino]-2-oxoetil)amino)metil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 179, Etapa 6, usando {[6-(3-aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino}piridin-2-ilmetil{2-[(2-hidroxietil)amino]-2-oxoetil}carbamato de bencilo (22 mg, 0,035 mmol) como material de partida. Calc. para $C_{24}H_{29}FN_5O_4S$ [M+H]⁺: 502, Encontrado: 502.

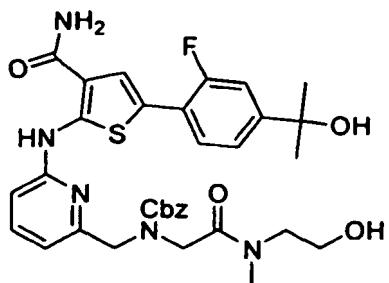
Ejemplo 181



25

Etapa 1: Ácido {{[6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}{(bencilogoxi)carbonil]amino}acético

- El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (500 mg, 1,70 mmol) y *N*-(benciloxi)carbonil]-*N*-[(6-bromopiridin-2-il)methyl]glicina (Ejemplo 179, Etapa 3) (644 mg, 1,70 mmol). Calc. para C₃₀H₃₀FN₄O₆S [M+H]⁺: 593, Encontrado: 593.



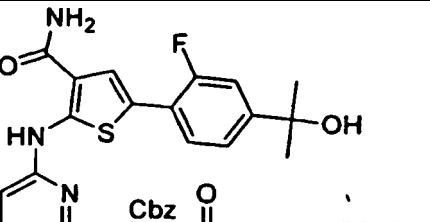
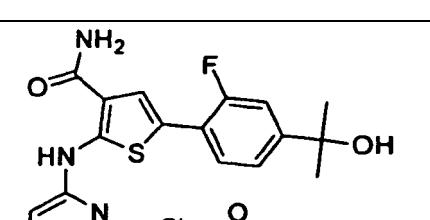
Etapa 2: {[(6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il)metil]{2-[{(2-hidroxietil)(metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de bencilo

- 10 Una mezcla de PS-CDI (152 mg, 0,19 mmol), HOBT (14 mg, 0,091 mmol), ácido {[6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino]piridin-2-il]metil}[(bencilogox)carbonil]aminoacético (45 mg, 0,076 mmol) y 2-(metilamino) etanol (7,0 mg, 0,091 mmol) en una mezcla 2:1 de DCM (1,6 ml) y DMF (0,8 ml) se calentó a 100 °C en radiación de microondas durante 5 min. Después de la refrigeración, se añadieron MP-isocianato (241 mg, 0,30 mmol), PS-trisamina (89 mg, 0,30 mmol) y 1 ml de DCM a la mezcla de reacción y se calentó a 100 °C en radiación de microondas durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.
 Calc. para $C_{33}H_{37}FN_5O_6S$ [M+H]⁺: 650, Encontrado: 650.

Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

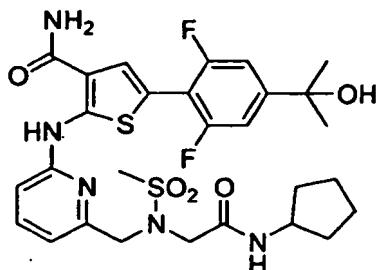
20

TABLA 11

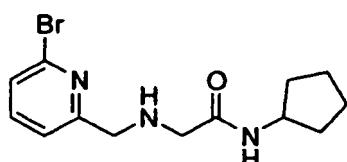
Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
182		{[6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}{2-{[2-(methylsulfonil)ethyl]amino}-2-oxoethyl}carbamato de bencilo	Calc. [M+H] ⁺ :698, Encontrado: 698
183		{[6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}{2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-2-oxoethyl}carbamato de bencilo	Calc. [M+H] ⁺ :664, Encontrado: 664

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
184		[[6-{(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino}piridin-2-il]metil}{2-[(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amino]-2-oxoetil}carbamato de bencilo	Calc. [M+H] ⁺ :710, Encontrado: 710
185		2-((6-((2-((1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amino)-2-oxoetil)amino)metil)piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 576, Encontrado 576
186		2-((6-((2-((dimetilfosforil)etil)amino)-2-oxoetil)amino)metil)piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 562, encontrado 562

Ejemplo 187

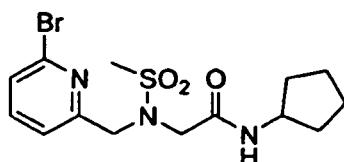
- 5 2-[(6-((2-(Ciclopentilamino)-2-oxoetil)(metsulfonil)amino)metil)piridin-2-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



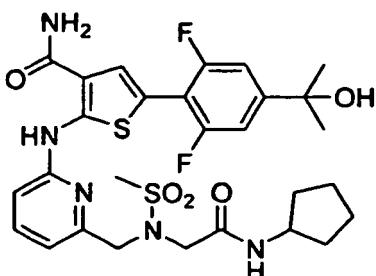
Etapa 1: N^2 -[(6-Bromopiridin-2-il)metil]-*N*-ciclopentilglicinamida

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento enumerado en el Ejemplo 47, Etapa 7, con 6-bromopiridin-2-carbaldehído (1,0 g, 5,38 mmol) y clorhidrato de *N*-ciclopentilglicinamida (0,96 g, 5,38 mmol) como materiales de partida.

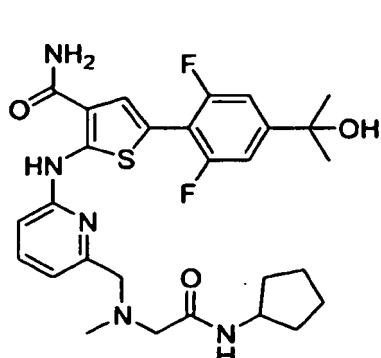
- 5 RMN 1 H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,21 (s a, 1 H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,23 (sext., J = 8,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,26 (s, 2 H), 1,98 (sext., J = 8,4 Hz, 1 H), 1,65 (m, 6 H), 1,41 (sext., J = 6,0 Hz, 2 H).

**Etapa 2: N^2 -[(6-Bromopiridin-2-il)metil]-*N*-ciclopentil- N^2 -(metilsulfonil)glicinamida**

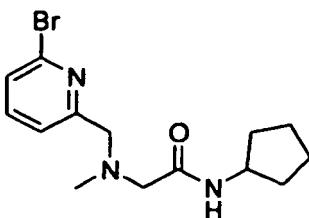
- 10 Se disolvió N^2 -[(6-bromopiridin-2-il)metil]-*N*-ciclopentilglicinamida (0,25 g, 0,80 mmol) en diclorometano (3,2 ml) y se añadió trietilamina (0,34 ml, 2,4 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,069 ml, 0,88 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título. Calc. para C₁₄H₂₁BrN₃O₃S [M+H]⁺: 390, Encontrado: 390.



- 15
Etapa 3: 2-{{[2-(Ciclopentilamino)-2-oxoetil](metilsulfonil)amino]metil}piridin-2-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida
- El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando N^2 -[(6-bromopiridin-2-il)metil]-*N*-ciclopentil- N^2 -metilsulfonil)glicinamida (0,15 g, 0,38 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,12 g, 0,38 mmol) como materiales de partida.
- Calc. para C₂₈H₃₄F₂N₅O₅S₂ [M+H]⁺: 622, Encontrado: 622.

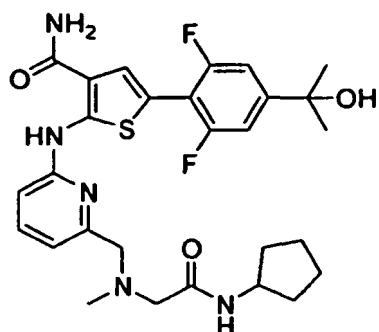
Ejemplo 188

- 25 2-{{[2-(Ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]metil}piridin-2-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: *N*²-[(6-Bromopiridin-2-il)metil]-*N*-ciclopentil-*N*²-metilglicinamida

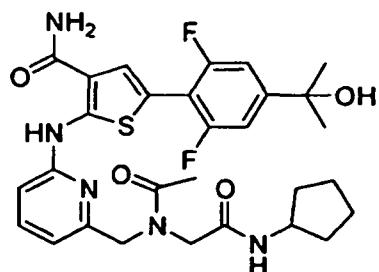
- 5 Se disolvió *N*²-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-*N*-ciclopentilglicinamida (Ejemplo 187, Etapa 1) (0,33 g, 1,06 mmol) en diclorometano (5,30 ml) y se añadieron formaldehído (0,087 ml, 1,17 mmol) y ácido acético (0,12 ml, 2,12 mmol). La reacción se agitó durante 45 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,36 g, 1,70 mmol). Una vez completa, la reacción se detuvo después con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título. Calc. para C₁₄H₂₁BrN₃O [M+H]⁺: 326, Encontrado: 326.



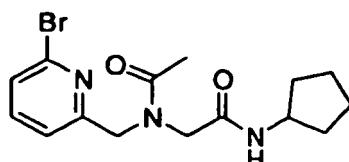
10 Etapa 2: 2-{{[6-{{[2-(Ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino}metil]piridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento enumerado en el Ejemplo 1, con 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,12 g, 0,38 mmol) y *N*²-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-*N*-ciclopentil-*N*²-metilglicinamida (0,11 g, 0,34 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₂₈H₃₄FN₅O₃S [M+H]⁺: 558, Encontrado: 558.

Ejemplo 189

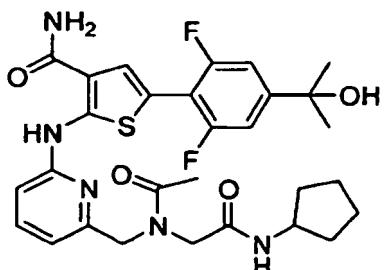


2-{{[6-{{(Acetil)[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil]amino}metil]piridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



- 20 Etapa 1: *N*²-Acetyl- *N*²-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-*N*-ciclopentilglicinamida
Se disolvió *N*²-[(6-Bromopiridin-2-il)metil]-*N*-ciclopentilglicinamida (Ejemplo 187, Etapa 1) (0,25 g, 0,80 mmol) en

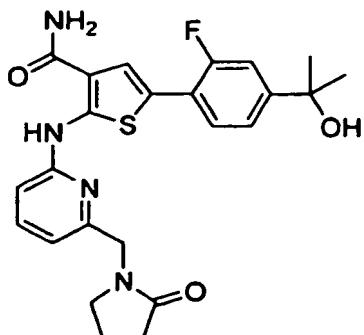
5 diclorometano (3,2 ml), se añadió trietilamina (0,34 ml, 2,4 mmol) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de (0,06 ml, 0,88 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó hasta que se completó. La solución se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título. Calc. para C₁₅H₂₁BrN₃O₂ [M+H]⁺: 354, Encontrado: 354.



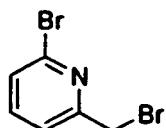
Etapa 2: 2-{[6-(Acetyl[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl]amino)methyl]pyridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]thiopheno-3-carboxamida

10 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]thiopheno-3-carboxamida (0,12 g, 0,38 mmol) y N²-acetil-N²-[(6-bromopiridin-2-il)methyl]-N-ciclopentylglicinamida (0,14 g, 0,38 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₂₉H₃₄FN₅O₄S [M+H]⁺: 586, Encontrado: 586.

Ejemplo 190

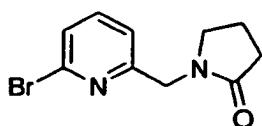


15 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-[(2-oxopirrolidin-1-il)methyl]piridin-2-il]amino}thiopheno-3-carboxamida



Etapa 1: 2-Bromo-6-(bromomethyl)piridina

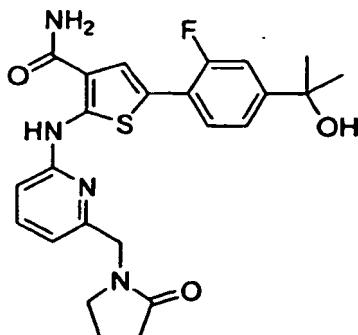
Una solución de (6-bromopiridin-2-il)metanol (25 g, 133 mmol) en diclorometano (200 ml) se cargó con trifenilfosfeno (41,8 g, 160 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió N-bromosuccinimida (26 g, 146 mmol) durante un minuto. 20 Después de 1 hora, la reacción se concentró al vacío y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (t, 1 H), 7,40 (dd, 2 H), 4,48 (s, 2 H).



Etapa 2: 1-[(Bromopiridin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona

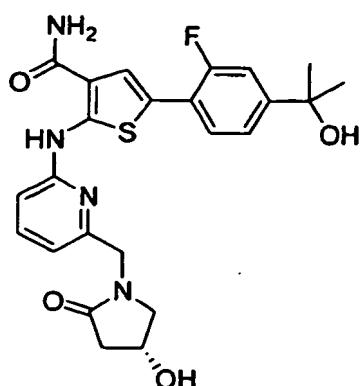
Se suspendió hidruro sódico (199 mg, 4,98 mmol) en DMF (16,1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió 2-pirrolidona (0,17 g, 1,99 mmol) y la solución se agitó durante 30 minutos, seguido de la adición de 2-bromo-6-(bromometil)piridina (0,50 mg, 1,99 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante dos horas, se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título.

- 5 Calc. para $C_{10}H_{12}BrN_2O$ $[M+H]^+$: 256, Encontrado: 256.

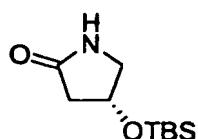
**10 Etapa 3: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento enumerado en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,14 g, 0,48 mmol) y 1-[(bromopiridin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona (0,12 g, 0,47 mmol) como materiales de partida.

- 15 Calc. para $C_{24}H_{26}FN_4O_3S$ $[M+H]^+$: 469, Encontrado: 469.

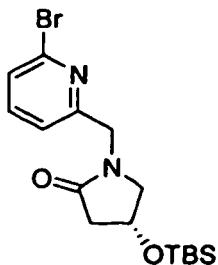
Ejemplo 191

5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(4R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



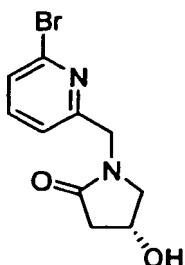
- 20 Etapa 1: (4R)-4-[(terc-Butil(dimetil)silil)oxi]pirrolidin-2-ona
- Se suspendió 4-hidroxi-2-pirrolidona (1,00 g, 9,89 mmol) en DMF (25 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron imidazol (1,01 g, 14,84 mmol) y TBS-Cl (1,57 g, 10,39 mmol), y después la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Despues de 30 minutos, la reacción se vertió en agua (~50 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se secó en un horno y se usó sin purificación adicional.
- 25

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 5,80 (s a, 1 H), 4,54 (sept., $J = 3,6$ Hz, 1 H), 3,57 (dd, $J = 9,6, 6,0$ Hz, 1 H), 3,22 (dd, $J = 10,2, 3,6$ Hz, 1 H), 2,52 (dd, $J = 16,8, 6,6$ Hz, 1 H), 2,25 (dd, $J = 16,8, 3,6$ Hz, 1 H), 0,86 (s, 9 H), 0,49 (s, 6 H).



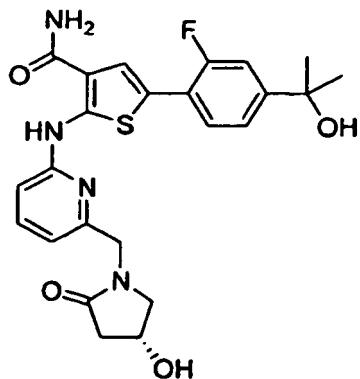
Etapa 2: (4R)-1-[(6-Bromopiridin-2-il)metil]-4-{{[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxi}pirrolidin-2-ona}

- 5 Se disolvió (4R)-4-{{[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxi}pirrolidin-2-ona (1,08 g, 5,02 mmol) en tetrahidrofuran (21,13 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (0,23 g, 5,86 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 15 minutos. En un matraz separado, se disolvió 2-bromo-6-(bromometil)piridina (Ejemplo 190, Etapa 1) (1,05 g, 4,18 mmol) en THF (10,57 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La solución se agitó durante 15 minutos a 0 °C y después a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.
- 10



Etapa 3: (4R)-1-[(6-Bromopiridin-2-il)metil]-4-hidroxipirrolidin-2-ona

- 15 Se disolvió (4R)-1-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-4-{{[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxi}pirrolidin-2-ona en tetrahidrofuran (33,4 ml), se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (5,84 ml, 5,84 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título.
- RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,52 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 4,83 (d, $J = 16,2$ Hz, 1 H), 4,51 (m, 1 H), 4,35 (d, $J = 16,2$ Hz, 1 H), 3,72 (dd, $J = 10,8, 4,8$ Hz, 1 H), 3,38 (d, $J = 11,4$, 1 H), 3,31 (m, 1 H).



- 20
- Etapa 4: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(4R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida**
- El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,16 g, 0,54 mmol) y (4R)-1-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-4-hidroxipirrolidin-2-ona (0,14 g, 0,53 mmol) como materiales de partida.
- 25

Calc. para $C_{24}H_{26}FN_4O_4S [M+H]^+$: 485, Encontrado: 485.

Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 12

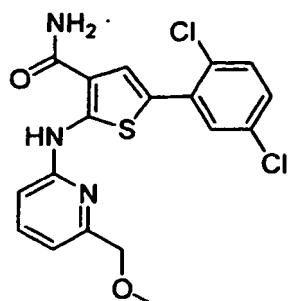
Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
192		5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 487, Encontrado: 487
193		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(4R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]metil}piridin-2-il)aminotiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 503, Encontrado: 503
194		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]metil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 485, Encontrado: 485
195		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]metil}piridin-2-il)aminotiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 503, Encontrado: 503

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
196		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilfenil)-2-[(6-{[(3S)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 503, Encontrado: 503
197		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilfenil)-2-[(6-{[(3-2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 532, Encontrado: 532
198		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilfenil)-2-[(6-{[(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 502, Encontrado: 502
199		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilfenil)-2-[(6-{[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 489, Encontrado: 489

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
200		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[2-oxoimidazolidin-1-il]metil}piridin-2-il)amino)tofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 488, Encontrado: 488
201		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[3-oxomorfolin-4-il]metil}piridin-2-il)amino)tofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 503, Encontrado: 503
202		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[3-oxomorfolin-4-il]metil}piridin-2-il)amino)tofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 485, Encontrado: 485

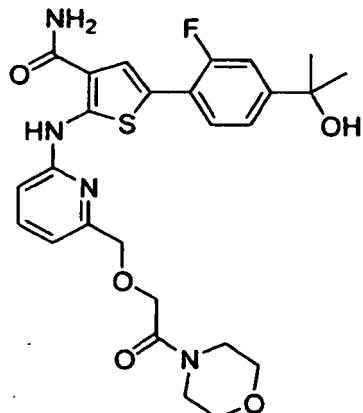
Ejemplo 203

5-(2,5-Diclorofenil)-2-{{6-(metoximetil)piridin-2-il}amino}tofeno-3-carboxamida

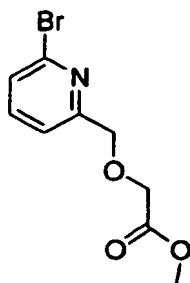
- 5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-bromo-6-(metoximetil)piridina (105 mg, 0,520 mmol) (para preparación, véase Journal of Organic Chemistry 1993, 58, 4389-97) y

2-amino-5-(2,5-diclorofenil)tiofeno-3-carboxamida (152 mg, 0,530 mmol) como materiales de partida.
Calc. para $C_{18}H_{16}N_3O_2S$ [M+H]⁺: 408, Encontrado: 408.

Ejemplo 204

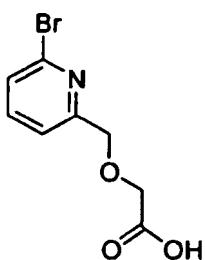


- 5 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]metil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida



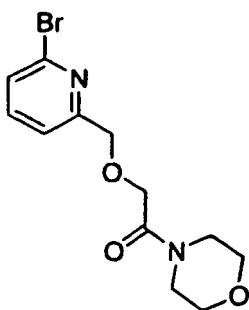
Etapa 1: [(6-Bromopiridin-2-il)metoxi]acetato de metilo

- 10 A una suspensión de hidruro sódico (0,50 g, 12,38 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una mezcla de hidroxiacetato de metilo (1,0 g, 11,25 mmol) y 2-bromo-6-(bromometil)piridina (Ejemplo 190, Etapa 1) (3,4 g, 13,5 mmol). Después de agitar durante 5 horas, la reacción se interrumpió con una solución de isopropanol/metanol. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. La mezcla en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice y eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (1:10) para proporcionar el compuesto del título.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

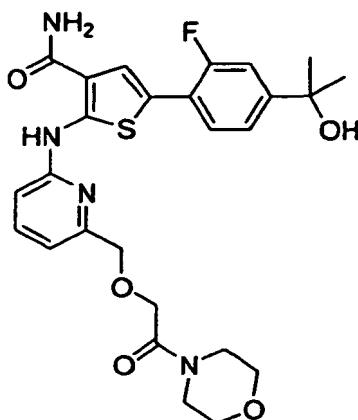


Etapa 2: Ácido [(6-bromopiridin-2-il)metoxi]acético

- 20 A una solución de [(6-bromopiridin-2-il)metoxi]acetato de metilo (2,5 g, 19,2 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió gota a gota hidróxido de litio acuoso (1 M) durante 15 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente orgánico se retiró al vacío, la solución acuosa residual se extrajo con Et_2O y la fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.
- RMN ¹H (400 MHz CDCl_3): δ 7,59 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,29 (s, 2H).

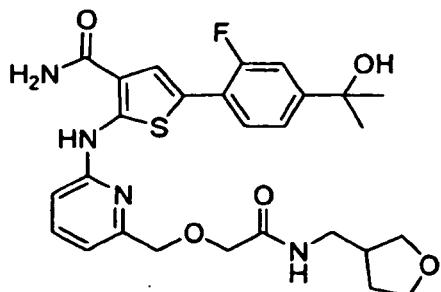
Etapa 3: 4-[(6-Bromopiridin-2-il)metoxi]acetil)morfolina

A una solución de ácido [(6-bromopiridin-2-il)metoxi]acético (1,6 g, 7,5 mmol) y morfolina (0,65 g, 7,5 mmol) en diclorometano a 0 °C se le añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (3,9 ml, 22,5 mmol), hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (1,5 g, 11,25 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (2,1 g, 11,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo: hexanos (3: 7) para proporcionar el compuesto del título.
 RMN ¹H (400 MHz CDCl₃): δ 7,58 (t, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 3,52 (m, 2H).

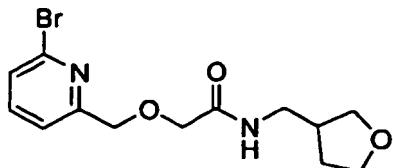
Etapa 4: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-morfolin-4-il)-2-oxoetoxymethyl]piridin-2-yl)amino]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,12 g, 0,41 mmol) y 4-[(6-bromopiridin-2-il)metoxi]acetil)morfolina (0,13 g, 0,40 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₂₆H₃₀FN₄O₅S [M+H]⁺: 529, Encontrado: 529.

20 Ejemplo 205



5-(2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-((2-oxo-2-((tetrahidro-3-furanilmetil)amino)etoxi)metil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida

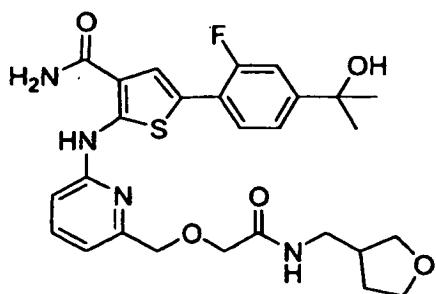


5

Etapa 1: 2-((6-Bromo-2-piridinil)metoxi)-N-(tetrahidro-3-furanilmetil)acetamida

A una solución agitada de ácido [(6-bromopiridin-2-il)metoxi]acético (Ejemplo 204, Etapa 2) (100 mg, 0,41 mmol) en THF (5 ml) se le añadió (tetrahidrofuran-3-il)metanamina (41 mg, 0,41 mmol), poliestireno-ciclohexilcarbodiimida (590 mg, 0,73 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzatriazol (69 mg, 0,45 mmol). Despues de agitar durante una noche, se añadieron isocianato macroporoso (720 mg, 0,91 mmol) y poliestiren -trisamina (380 mg, 1,29 mmol). Despues de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con THF (1 ml) y se secó al vacío. Se obtuvo material analíticamente puro mediante purificación por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,05 %. La liofilización proporcionó el compuesto del título en forma de una sal TFA. Calc. para $C_{13}H_{18}N_2O_3Br$ [M+H]⁺: 330, 331, Encontrado: 330, 331.

15



Etapa 2: 5-(2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-((2-oxo-2-((tetrahidro-3-furanilmetil)amino)etoxi)metil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida

20 A una solución de 2-((6-bromo-2-piridinil)metoxi)-N-(tetrahidro-3-furanilmetil) acetamida (132 mg, 0,40 mmol) en t-amil alcohol (1,3 ml) se le añadieron 2-amino-5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-3-tiofenocarboxamida (118 mg, 0,40 mmol), carbonato potásico (61 mg, 0,44 mmol), X-Phos (96 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencildenoacetona)dipaladio (37 mg, 0,04 mmol). El vial se tapó, se evacuó y se cargó de nuevo con argón. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 min, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo material analíticamente puro por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,05 %. La liofilización de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título en forma de una sal TFA. Calc. para $C_{27}H_{32}FN_4O_5S$ [M+H]⁺: 543, Encontrado: 543.

25 Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

30

TABLA 13

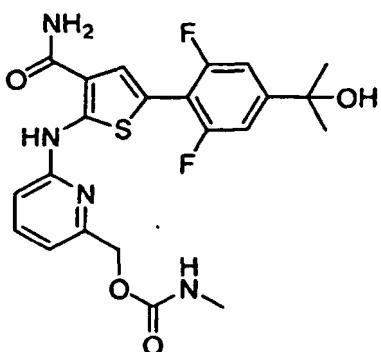
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización	Procedimiento
206		5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-[(2-morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 547, Encontrado: 547	A
207		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-[(2-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetoxi]metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 547, Encontrado: 547	A
208		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-2-oxoetoxi]metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 535, Encontrado: 535	A
209		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-[(2-hidroxietil)amino]-2-oxoetoxi]metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 521, Encontrado: 521	A

(Continuación)

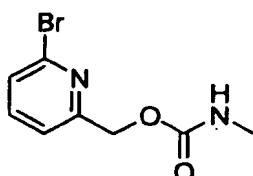
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización	Procedimiento
210		5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-((2-(2-metoxietil)amino)-2-oxoetoxi)methyl)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 517, Encontrado: 517	B
211		5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-((2-oxo-2-(tetrahydro-2-furanilmetil)amino)etoxi)methyl)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 543, Encontrado: 543	B
212		2-((6-((2-ciclohexilmethyl)amino)-2-oxoetoxi)methyl)-2-piridinilamino)-5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-3-tiofenocarboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 541, Encontrado: 541	B
213		5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-((2-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)etoxi)methyl)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 543, Encontrado: 543	B
214		2-((6-((2-dimethylamino)ethyl)amino)-2-oxoetoxi)methyl)-2-piridinilamino)-5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-3-tiofenocarboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 530, Encontrado: 530	B

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización	Procedimiento
215		2-((6-((2-((2-dimethylamino)ethyl)amino)-2-oxoetoxi)methyl)-2-pyridinyl)amino)-5-(2-fluoro-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)-3-thienecarboxamide	Calc. M+H] ⁺ : 530, Encontrado: 530	B

Ejemplo 216

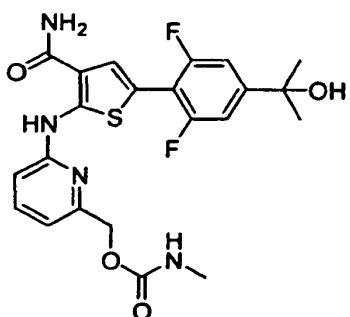
Metilcarbamato de [6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino]piridin-2-il]metilo



5

Etapa 1. Metilcarbamato de (6-bromopiridin-2-il)metilo

Se recogieron (6-bromopiridin-2-il)metanol (1,5 g, 7,98 mmol) y DMAP (0,097 g, 0,798 mmol) en THF (20 ml) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió isocianato de metilo (0,501 g, 8,78 mmol) antes de calentar a temperatura ambiente y agitar durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro sódico (0,319 g, 7,98 mmol). Después de 30 minutos a 0 °C, se añadió agua, seguido de NH₄Cl saturado y los productos se extrajeron en EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 6-50 %-hexanos) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Calc. para C₈H₁₀BrN₂O₂ [M+H]⁺: 245, 247, Encontrado: 245, 247.

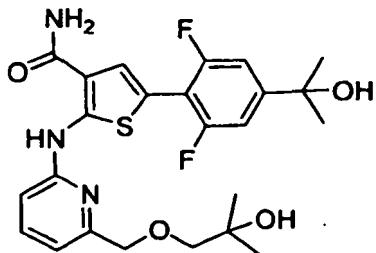


Etapa 2. Metilcarbamato de [6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metilo

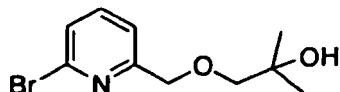
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando metilcarbamato de (6-bromopiridin-2-il)metilo (149 mg, 0,61 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (200 mg, 0,64 mmol) como materiales de partida.

5 Calc. para $C_{22}H_{23}F_2N_4O_4S$ $[M+H]^+$: 477, Encontrado: 477.

Ejemplo 217



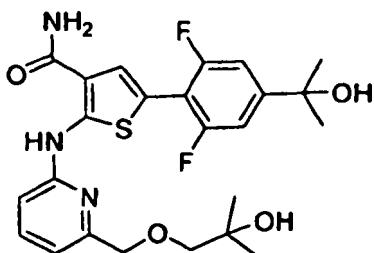
10 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 1-[(6-Bromopiridin-2-il)metoxi]-2-metilpropan-2-ol

A una solución de [(6-bromopiridin-2-il)metoxi]acetato de metilo (Ejemplo 204, Etapa 1) (1,2 g, 5,0 mmol) en diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente se le añadió bromuro de metilmagnesio (3,7 ml, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con éter. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice para producir el compuesto del título.

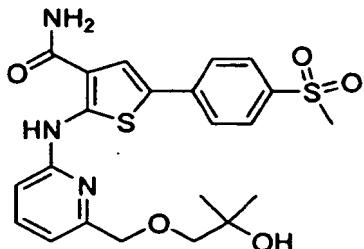
15 RMN 1H (400 MHz $CDCl_3$): δ 7,57 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 1,25 (s, 6H).



20 **Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida**

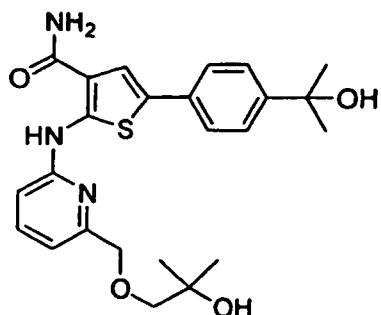
Se puso t-amil alcohol (41 ml) en un matraz y se burbujeó argón a su través durante varios minutos. Se pusieron 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (2,50 g, 8,0 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (1,90 g, 4 mmol), $Pd_2(dbu)_3$ (0,73 g, 0,8 mmol) y carbonato potásico (1,22 g, 8,8 mmol) en un recipiente de reacción que se purgó con argón. Se usó t-amil alcohol desgasificado (10 ml) para transferir 1-[(6-bromopiridin-2-il)metoxi]-2-metilpropan-2-ol (2,08 g, 8,0 mmol) al recipiente de reacción y se añadió el t-amil alcohol restante. Se realizaron siete ciclos de argón/vacío. La solución se calentó a 105 °C durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se añadió gel de sílice. La mezcla resultante se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía en columna (sílice, metanol al 0-5 %/acetato de etilo). La purificación por HPLC de fase inversa dirigida a masas (Agilent 1100 HPLC-MSD, Phenomenex Gemini-C18, 10 µm, 250 mm x 50mm, columna i.d., acetonitrilo al 20-95 %/agua + modificador de ácido fórmico al 0,01 %, caudal de 75-100 ml/min) proporcionó el compuesto del título.

25 RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 12,11 (s, 1 H), 7,88 (s a, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,72 (t, 1 H), 7,37 (s a, 1 H), 7,25 (d, 2 H), 7,00 (d, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,38 (s, 1 H), 3,30 (s, 2 H), 1,43 (s, 6 H), 1,10 (s, 6 H). Calc. para $C_{24}H_{28}F_2N_3O_4S$ $[M+H]^+$: 492, Encontrado: 492.

Ejemplo 218

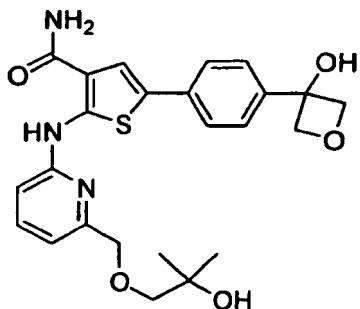
2-((6-[(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)methyl]piridin-2-il)amino)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

- Se añadieron 2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,51 mmol), 1-[(6-bromopiridin-2-il)metoxi]-2-metilpropan-2-ol (Ejemplo 217 Etapa 1) (125 mg, 0,48 mmol), Pd₂dba₃ (46,3 mg, 0,051 mmol), K₂CO₃ (77 mg, 0,557 mmol) y X-Phos (120 mg, 0,25 mmol) a un vial para microondas de 5 ml. Se añadió terc-amil alcohol desgasificado (1,2 ml), el vial se evacuó y se cargó de nuevo con N₂ (3 x). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol, se añadió gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (sílice, MeOH al 0-10 %-DCM) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.
- Calc. para C₂₂H₂₆N₃O₅S₂ [M+H]⁺: 476, Encontrado: 476.

Ejemplo 219

5-[4-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)methyl]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida

- Se añadieron 2-amino-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,1 g, 0,362 mmol), 1-[(6-bromopiridin-2-il)metoxi]-2-metilpropan-2-ol (Ejemplo 217 Etapa 1) (0,085 g, 0,326 mmol), Pd₂dba₃ (0,017 g, 0,018 mmol), K₂CO₃ (0,055 g, 0,398 mmol) y X-Phos (0,043 g, 0,090 mmol) a un vial para microondas de 5 ml. Se añadió EtOH desgasificado (1 ml), el vial se evacuó y se cargó de nuevo con N₂ (3 x). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol, se añadió gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (sílice, MeOH al 0-10 %-CHCl₃) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color beige después de la trituración en EtOAc.
- Calc. para C₂₄H₃₀N₃O₄S [M+H]⁺: 456, Encontrado: 456.

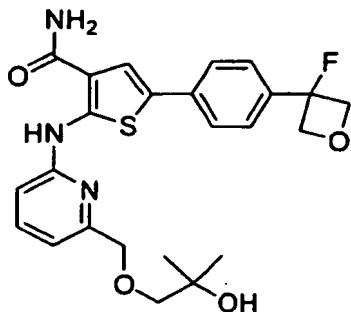
Ejemplo 220

- 2-((6-[(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)methyl]piridin-2-il)amino)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

Se añadieron 2-amino-5-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,517 mmol),

5 1-[(6-bromopiridin-2-il)metoxi]-2-metilpropan-2-ol (Ejemplo 217 Etapa 1) (121 mg, 0,465 mmol), Pd₂dba₃ (23,65 mg, 0,026 mmol), K₂CO₃ (79 mg, 0,568 mmol) y X-Phos (61,6 mg, 0,129 mmol) a un vial para microondas de 5 ml. Se añadió terc-amil alcohol desgasificado (1,2 ml), el vial se evacuó y se cargó de nuevo con N₂ (3 x). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante una noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol, se añadió gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (sílice, MeOH al 0-10 %-CHCl₃) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido después de la trituración en EtOAc.

10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO): 11,98 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,69 (t, 1 H), 7,60 (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 4,74 (d, 2 H), 4,67 (d, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 4,39 (s, 1 H), 3,33 (s, 2 H), 1,12 (s, 6 H). Calc. para C₂₄H₂₈N₃O₅S [M+H]⁺: 470, Encontrado: 470.

Ejemplo 221**5-[4-(3-Fluorooxetan-3-il)fenil]-2-({6-[{(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida**

15 Se añadieron 2-amino-5-[4-(3-fluorooxetan-3-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida (88 mg, 0,301 mmol), 1-[(6-bromopiridin-2-il)metoxi]-2-metilpropan-2-ol (Ejemplo 217 Etapa 1) (78 mg, 0,301 mmol), Pd₂dba₃ (27,6 mg, 0,030 mmol), K₂CO₃ (45,8 mg, 0,331 mmol) y X- Phos (71,8 mg, 0,151 mmol) a un vial para microondas de 5 ml. Se añadió terc-amil alcohol desgasificado (0,6 ml), el vial se evacuó y se cargó de nuevo con N₂ (3 x). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante una noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol, se añadió gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (sílice, MeOH al 0-10 %-DCM) seguido de cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc al 12-100 %-hexanos) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20 Calc. para C₂₄H₂₇FN₃O₄S [M+H]⁺: 472, Encontrado: 472.

Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

25

TABLA 14

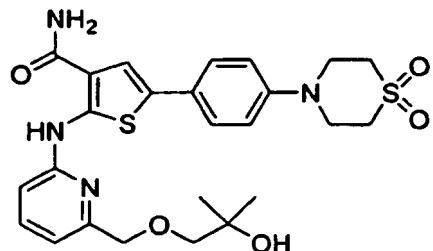
Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización [M+H] ⁺
222		2-({6-[{(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il}amino)-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 484; encontrado 484
223		5-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-2-({6-[{(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 465; encontrado 465

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización [M+H] ⁺
224		5-[6-(1-ciano-1-metiletil)piridin-3-il]-2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 462; encontrado 462
225		2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il)amino)-5-(1-((2-trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 519; encontrado 519
226		2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il)amino)-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 389; encontrado 389
227		2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il)amino)-5-[4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 465; encontrado 465
228		2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il)amino)-5-[4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 465, encontrado 465

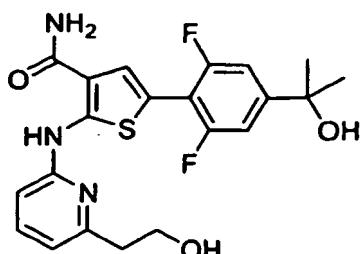
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización [M+H] ⁺
229		2-((6-((2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil)piridin-2-il)amino)-5-[4-(morpholin-4-ilmethyl)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 497; encontrado 497
230		2-((6-((2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil)piridin-2-il)amino)-5-[4-(morpholin-4-ilcarbonil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 511; encontrado 511
231		5-{4-[(acetilamino)metil]fenil}-2-((6-((2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 469; encontrado 469
232		5-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-2-((6-((2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 457; encontrado 457
233		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 474; encontrado 474

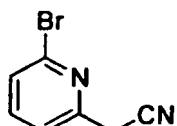
Ejemplo 234

5-[4-(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-2-({6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)methyl]piridin-2-il}amino)tiofen-3-carboxamida

- 5 Se agitaron 5-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (Intermedio 16) (525 mg, 1,376 mmol) y Pt/C, dopado con V (90 mg, 0,014 mmol) a temperatura ambiente durante una noche en MeOH desgasificado (5 ml) en una atmósfera de globo de H₂. Después, el vial se evacó y se cargó de nuevo con N₂ (4 x) y se añadieron 1-[(6-bromopiridin-2-il)metoxi]-2-metilpropan-2-ol (Ejemplo 217, Etapa 1) (358 mg, 1,38 mmol), Pd₂dba₃ (126 mg, 0,138 mmol), X-Phos (328 mg, 0,69 mmol) y K₂CO₃ (209 mg, 1,51 mmol). El vial se evacó, se cargó de nuevo con N₂ (3 x) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol, se añadió gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-6 %-CHCl₃) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color beige después de la trituración en DCM. Calc. para C₂₅H₃₁N₄O₅S₂ [M+H]⁺: 531, Encontrado: 531.
- 10

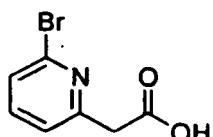
Ejemplo 235

- 15 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2-hidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: (6-Bromopiridin-2-il)acetonitrilo.

- Una solución de 2-bromo-6-(bromometil)piridina (Ejemplo 190, Etapa 1) (5 g, 19,9 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml) se cargó con cianuro sódico (2,93 g, 59,8 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante una noche. Después de que se completara, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), y las fases se separaron. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (7:3 de hexano:acetato de etilo) seguido de purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 %/agua + modificador de TFA al 0,05 %) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para C₇H₆BrN₂ [M+H]⁺: 196, Encontrado: 196.

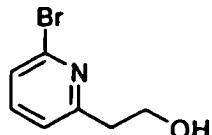


- 25

Etapa 2: ácido (6-Bromopiridin-2-il)acético

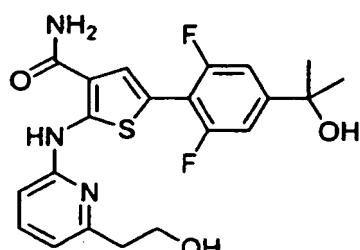
- Se recogió (6-bromopiridin-2-il)acetonitrilo (50 mg, 0,25 mmol) en metanol (2 ml) y se añadió hidróxido sódico acuoso 1 N (2 ml, 2 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante una noche. Después de que se completara, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin

purificación adicional. Calc. para $C_7H_7BrNO_2 [M+H]^+$: 216, Encontrado: 216.



Etapa 3: 2-(6-Bromopiridin-2-il) etanol

Una solución de ácido (6-bromopiridin-2-il)acético (1,1 g, 5,09 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente borohidruro sódico (0,385 g, 10,18 mmol), seguido de la adición de dietileterato trifluoruro de boro (1,29 ml, 10,18 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se diluyó con salmuera, cloruro de amonio y acetato de etilo. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (3:7 de hexano:acetato de etilo) para producir el compuesto del título. Calc. para $C_7H_9BrNO [M+H]^+$: 202, Encontrado: 202.



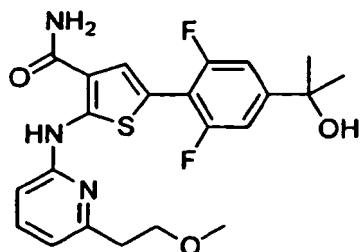
10

Etapa 4: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoil]-2-{[6-(2-hidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

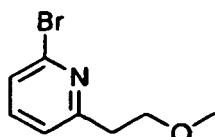
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-(6-bromopiridin-2-il)etanol (48 mg, 0,24 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoil]tiofeno-3-carboxamida (75 mg, 0,24 mmol) como materiales de partida.

15 Calc. para $C_{21}H_{22}F_2N_3O_3S [M+H]^+$: 434, Encontrado: 434.

Ejemplo 236

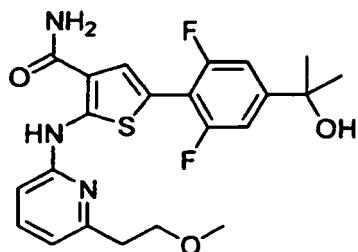


5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoil]-2-{[6-(2-metoxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



20 **Etapa 1: 2-Bromo-6-(2-metoxietil)piridina**

Una solución de hidruro sódico (59 mg, 1,49 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota 2-(6-bromopiridin-2-il)etanol (Ejemplo 235, Etapa 3) (100 mg, 0,49 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 45 minutos a temperatura ambiente, la reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de yoduro de metilo (0,09 ml, 1,49 mmol). Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de que se completara, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota agua. Después, se añadió acetato de etilo y las fases se separaron. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación del residuo en bruto por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título. Calc. para $C_8H_{11}BrNO [M+H]^+$: 216, Encontrado: 216.



Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(2-metoxietil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 2-bromo-6-(2-metoxietil)piridina (42 mg, 0,19 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (60 mg, 0,19 mmol) como materiales de partida.

5

Calc. para $C_{22}H_{24}F_2N_3O_3S$ $[M+H]^+$: 448, Encontrado: 448.

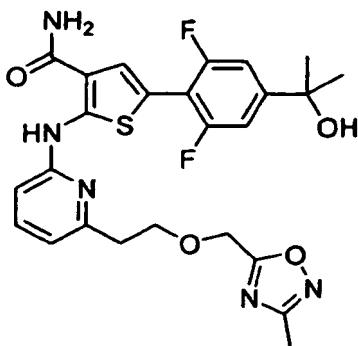
Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 15

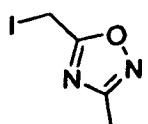
Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización
237		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(2-ethoxietil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 462, Encontrado: 462
238		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(5-metilisoxazol-3-il)metoxietil]piridin-2-il})amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 529, Encontrado: 529
239		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxietil]piridin-2-il})amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 530, Encontrado: 530

(Continuación)

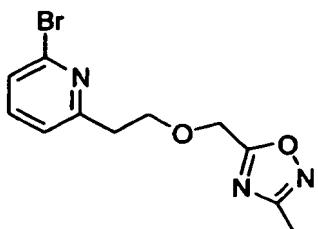
Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización
240		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi]ethyl}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 543, Encontrado: 543

Ejemplo 241

- 5 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]ethyl}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: 5-(Yodometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol.**

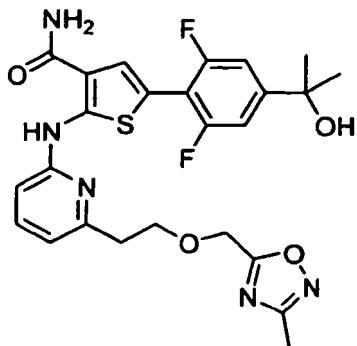
- 10 Una solución de 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (100 mg, 0,75 mmol) en acetona (3 ml) se cargó con yoduro sódico (170 mg, 1,13 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h, momento en el que el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió éter dietílico (5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó durante 5 minutos y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD): 4,52 (s, 2 H), 2,34 (s, 3 H).



- 15 Etapa 2: 2-Bromo-6-{2-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]ethyl}piridina

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 236, Etapa 1, usando

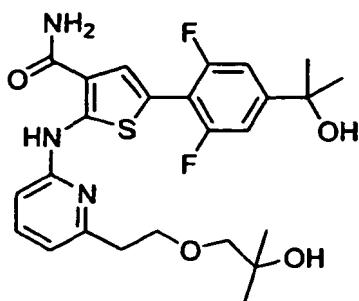
2-(6-bromopiridin-2-il)etanol (Ejemplo 235 Etapa 3) (50 mg, 0,25 mmol) y 5-(yodometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (110 mg, 0,50 mmol) como materiales de partida.
Calc. para $C_{11}H_{13}BrN_3O_2 [M+H]^+$: 298, Encontrado: 298.



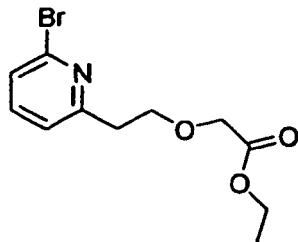
5 **Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]etil}piridin-2-il)aminol]tiofeno-3-carboxamida**

El compuesto del título fue como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-bromo-6-{2-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]etil}piridina (29 mg, 0,01 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (30 mg, 0,01 mmol) como materiales de partida.
10 Calc. para $C_{25}H_{26}F_2N_5O_4S [M+H]^+$: 530, Encontrado: 530.

Ejemplo 242

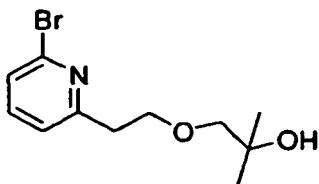


15 **5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida**

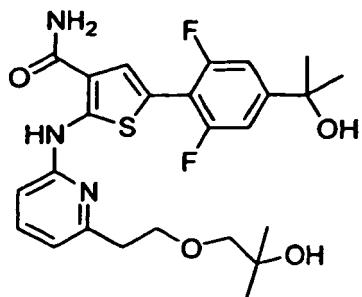


Etapa 1: [2-(6-Bromopiridin-2-il)etoxi]acetato de etilo

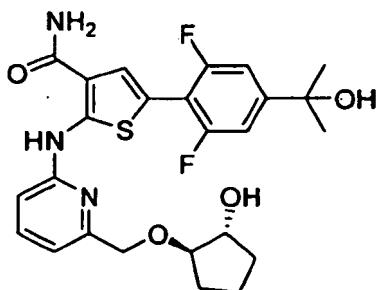
Una solución de hidruro sódico (74 mg, 1,87 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota 2-(6-Bromopiridin-2-il)etanol (Ejemplo 235, Etapa 3) (126 mg, 0,62 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 45 minutos a temperatura ambiente, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió bromoacetato de etilo (0,14 ml, 1,25 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C. Después de que se completara, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota agua. Despues, se añadió acetato de etilo y las fases se separaron. Despues, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación del residuo en bruto por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título. Calc. para $C_{11}H_{15}BrNO_3 [M+H]^+$: 288, Encontrado: 288.

**Etapa 2: 1-[2-(6-Bromopiridin-2-il)etoxi]-2-metilpropan-2-ol**

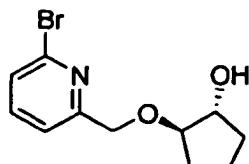
- Una solución de [2-(6-bromopiridin-2-yl)etoxi]acetato de etilo (76 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se enfrió a 0 °C. Después, se añadió bromuro de metilmagnesio (0,26 ml, 0,79 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico y acetato de etilo, y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación del residuo en bruto por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título. Calc. para $C_{11}H_{17}BrNO_2$ $[M+H]^+$: 274, Encontrado: 274.

**10 Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-[2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida**

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 1-[2-(6-bromopiridin-2-yl)etoxi]-2-metilpropan-2-ol (53 mg, 0,19 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (60 mg, 0,19 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{25}H_{30}F_2N_3O_4S$ $[M+H]^+$: 506, Encontrado: 506.

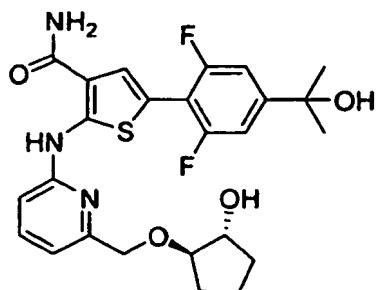
Ejemplo 243

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-{[(11R,2R)-2-hidroxiciclopentil]oxi}metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



- 20 **Etapa 1: (1R,2R)-2-[(6-Bromopiridin-2-il)methoxy]cyclopentanol**
Se suspendió hidruro sódico (0,48 mg, 11,96 mmol) en DMF (12,0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió

(1R,2R)-ciclopentano-1,2-diol (1,22 g, 11,96 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 2-bromo-6-(bromometil)piridina (Ejemplo 190, Etapa 1) (0,30 g, 1,20 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se diluyó con éter y se detuvo con agua. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación del residuo en bruto por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título. Calc. para $C_{11}H_{15}BrNO_2$ $[M+H]^+$: 272, Encontrado: 272.



Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-({[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]oxi}metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

10 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,14 g, 0,43 mmol) y (1R,2R)-2-[(6-bromopiridin-2-il)metoxi]ciclopentanol (0,12 g, 0,43 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{25}H_{28}F_2N_3O_4S$ $[M+H]^+$: 504, Encontrado: 504.

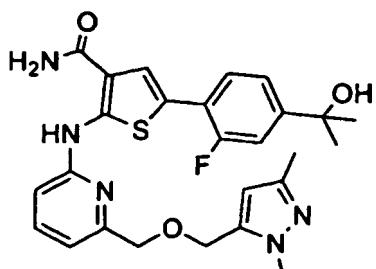
15 Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 16

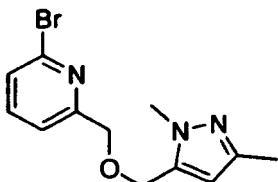
Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización
244		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-({[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]oxi}metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 504, Encontrado: 504
245		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-({[(3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il]oxi}metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 506, Encontrado: 506

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización
246		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-({[(3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il]oxi}metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 488, Encontrado: 488
247		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-({[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]oxi}metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 518, Encontrado: 518
248		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-({[(1R,2S)-2-hidroxiciclohexil]oxi}metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 518, Encontrado: 518
249		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-({[(2S)-2-hidroxipropil]oxi}metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 478, Encontrado: 478

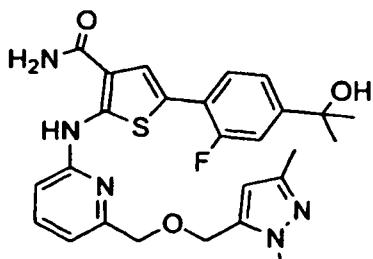
Ejemplo 250

2-[(6-{{(1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi]metil}piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 2-Bromo-6-{{(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methoxy)methyl}pyridina

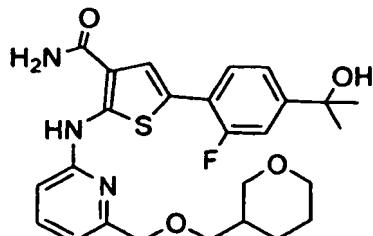
- 5 A una suspensión de NaH (64 mg, 1,59 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C, en una atmósfera de argón, se le añadió 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-pirazol (230 mg, 1,59 mmol) y se dejó en agitación durante 20 minutos. Después, se añadió (6-bromopiridin-2-il)metanol (150 mg, 0,80 mmol), la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 55 °C durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo mediante la adición de agua. La mezcla de reacción inactivada se diluyó con agua (10 ml) y DCM (10 ml), y se agitó.
- 10 Las suspensiones se pasaron a través de separadores de fases desechables y el eluyente de DCM se capturó y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. Calc. para $C_{12}H_{15}BrN_3O [M+H]^+$: 296, Encontrado 296.



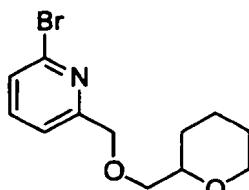
Etapa 2: 2-[(6-{{(1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi]metil}piridin-2-yl)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (200 mg, 0,68 mmol) y 2-bromo-6-{{(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methoxy)methyl}pyridina (205 mg, 0,68 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{26}H_{29}FN_5O_3S [M+H]^+$: 510, encontrado 510.

20 Ejemplo 251

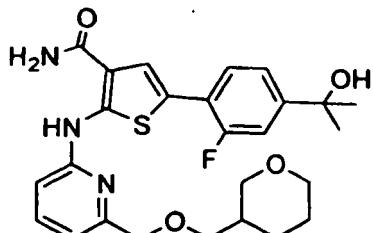


5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(tetrahidro-2H-piran-3-yl)methoxy]metil)piridin-2-yl)amino)thiopheno-3-carboxamida



Etapa 1: 2-Bromo-6-[{(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi)metil]piridina}

A una suspensión de NaH (63,8 mg, 1,59 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C, en una atmósfera de argón, se le añadió tetrahidro-2H-piran-2-ilmetanol (92,5 mg, 0,80 mmol). La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 20 minutos, momento en el que se añadió 2-bromo-6-(bromometil)piridina (Ejemplo 190, Etapa 1) (200 mg, 0,80 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 55 °C durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción inactivada se diluyó con agua (10 ml) y DCM (10 ml), y se agitó. Las suspensiones se pasaron a través de separadores de fases desechables y el eluyente de DCM se capturó y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. Calc. para $C_{12}H_{17}BrNO_2 [M+H]^+$: 286, Encontrado 286.



10

Etapa 2: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetoxi)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (140 mg, 0,478 mmol) y 15 2-bromo-6-[{(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi)metil]piridina (136 mg, 0,478 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{26}H_{31}FN_3O_4S [M+H]^+$: 500, encontrado 500.

Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 17

Procedimiento A: Usando procedimientos descritos en el Ejemplo 250				
Procedimiento B: Usando procedimientos descritos en el Ejemplo 251				
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización	Procedimiento
252		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(piridin-4-ilmetoxi)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 493, encontrado 493	B
253		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(pirazin-2-ilmetoxi)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 494, encontrado 494	B

20

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización	Procedimiento
254		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-isopropoxietoxi)methyl]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 488, encontrado 488	B
255		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)methyl]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 486, encontrado 486	B
256		2-[(6-[(2,2-difluoroetoxi)methyl]piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 466, encontrado 466	B
257		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]methyl]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 511, encontrado 511	B
258		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3-metilisoxazol-5-il)metoxi]methyl]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 497, encontrado 497	A
259		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]methyl)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 498, encontrado 498	A

(Continuación)

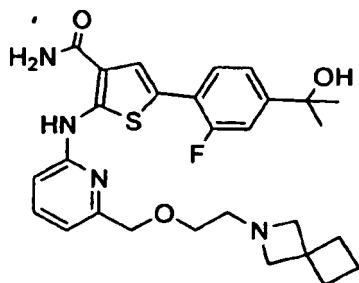
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización	Procedimiento
260		2-[(6-{[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-il)methoxy]methyl}pyridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hydroxy-1-methylpropyl)phenyl]thiopheno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 510, encontrado 510	A
261		2-({[6-(cyclobutylmethoxy)methyl]pyridin-2-il}amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hydroxy-1-methylpropyl)phenyl]thiopheno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 470, encontrado 470	B
262		5-[2-fluoro-4-(1-hydroxy-1-methylpropyl)phenyl]-2-({[6-((3,3,3-trifluoropropoxy)methyl)pyridin-2-il]amino}thiopheno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 498, encontrado 498	B
263		5-[2-fluoro-4-(1-hydroxy-1-methylpropyl)phenyl]-2-({[6-((3-methoxy-3-methylbutoxy)methyl)pyridin-2-il]amino}thiopheno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 502, encontrado 502	B
264		2-[(6-{[(2,4-dimethyl-1,3-tiazol-5-il)methoxy]methyl}pyridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hydroxy-1-methylpropyl)phenyl]thiopheno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 527, encontrado 527	B

(Continuación)

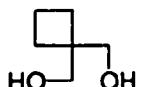
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización	Procedimiento
265		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)methyl]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 528, encontrado 528	B
266		2-[(6-[(2-(dimethylamino)ethoxy)methyl]piridin-2-yl)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 473, encontrado 473	B
267		2-[(6-[(cyclopropylmethoxy)methyl]piridin-2-yl)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 456, encontrado 456	B
268		2-[(6-[(4-fluorobenzyl)oxy)methyl]piridin-2-yl)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 510, encontrado 510	B
269		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(hept-3-in-1-iloxy)methyl]piridin-2-yl)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 496, encontrado 496	B

(Continuación)

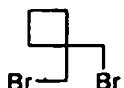
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización	Procedimiento
270		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(1,3-oxazol-2-ilmetoxi)methyl]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 483, Encontrado: 483	A
271		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(pirimidin-2-il)metoxi]methyl)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 494, encontrado 494	A

Ejemplo 272

5 2-[(6-{[2-(2-Azaespiro[3,3]hept-2-il)etoxi]methyl}piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: Ciclobutano-1,1-dihidrometanol**

En un matraz de fondo redondo de dos bocas y 5 l que contenía LAH (76 g, 2,0mol) se añadieron 1000 ml de éter dietílico frío. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de ciclobutano-1,1-dicarboxilato de dietilo (100 g, 0,5 mol) en éter dietílico (500 ml) durante un periodo de 2 h. Despues de que se completara la adición, los contenidos se agitaron a 25-30 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y el exceso de hidruro de litio y aluminio se inactivó mediante adición lenta de hielo durante un periodo de 3 h, seguido de la adición de una solución acuosa al 20 % de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó 3 veces con 200 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,76 (s, 4H), 2,26 (s a, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,81 (m, 4H).

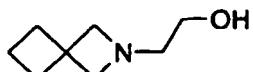


Etapa 2: 1,1-Bis(bromometil)ciclobutano

En un matraz de FR de tres bocas y 2 l se añadieron ciclobutano-1,1-diildimetanol (100 g, 0,86 mol) y piridina (300 ml). Se añadió lentamente tribromuro de fósforo (300 ml, 3,19 mol) durante 30 min y la mezcla de reacción se calentó a 80-85 °C y se mantuvo durante 2 h. La reacción se enfrió a 5-10 °C y se añadió cloroformo (300 ml). La reacción se enfrió adicionalmente a 0-5 °C y se detuvo con agua enfriada con hielo. La reacción se filtró y se lavó con cloroformo (50 ml).

- 5 La fase acuosa del filtrado se extrajo con 3 x 400 ml de cloroformo. Las fases combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,68 (s, 4H) 1,97 (m, 4H), 1,90 (m, 2H).



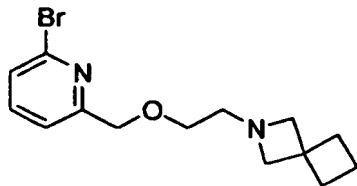
10

Etapa 3: 2-(2-Azaespiro[3,3]hept-2-il)etanol

En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 3 l se añadieron 1,1-bis(bromometil)ciclobutano (100 g, 0,43 mol), carbonato potásico (285 g, 2,06 mol), acetonitrilo (1000 ml) y etanolamina (37,8 g, 0,62 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflamo durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a la mitad del volumen y se añadió agua (300 ml).

- 15 La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,80 (s a, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 2,75 (m, 2H). Calc. para C₈H₁₆NO [M+H]⁺: 142, Encontrado: 142.

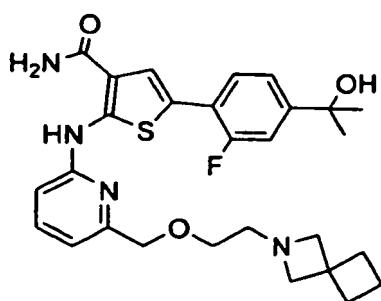


20

Etapa 4: 2-{2-[6-Bromopiridin-2-il]metoxi}ethyl-2-azaespiro[3,3]heptano

El compuesto del título se preparó de acuerdo con Ejemplo 251, Etapa 1, usando 2-bromo-6-(bromometil)piridina (Ejemplo 190, Etapa 1) (200 mg, 0,80 mmol) y 2-(2-azaspiro[3,3]hept-2-il)etanol (112 mg, 0,80 mmol) como materiales de partida.

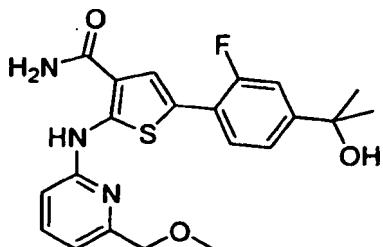
Calc. para C₁₄H₂₀BrN₂O [M+H]⁺: 311, Encontrado: 311.



25

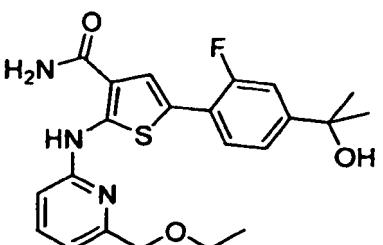
Etapa 5: 2-{[(2-(2-Azaespiro[3,3]hept-2-il)etoxi)methyl]piridin-2-il}amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con Ejemplo 251, Etapa 2 usando 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-formil-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida (200 mg, 0,68 mmol) y 2-{2-[6-bromopiridin-2-il]metoxi}ethyl-2-azaespiro[3,3]heptano (211 mg, 0,68 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₂₈H₃₄FN₄O₃S [M+H]⁺: 525 encontrado 525.

Ejemplo 273

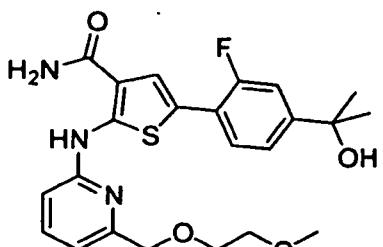
5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(metoximetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

- 5 A una suspensión de NaH (9,96 mg, 0,25 mmol) en DMF (1,25 ml) a 0 °C, en una atmósfera de argón, se le añadió 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(hidroximetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 43) (50 mg, 0,125 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después, se añadió yodometano (26,6 mg, 0,187 mmol), la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo mediante la adición de agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío. El residuo en bruto se sometió a HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido fórmico como modificador) para proporcionar el compuesto del título.
10 Calc. para $C_{21}H_{23}FN_3O_3S$ [M+H]⁺: 416, Encontrado 416.

Ejemplo 274

2-{[6-(Etoximetil)piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

- 15 A una suspensión de NaH (10 mg, 0,25 mmol) en DMF (1,25 ml) a 0 °C, en una atmósfera de argón, se le añadió 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(hidroximetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 48) (50 mg, 0,125 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos. Después, se añadió yodoetano (29 mg, 0,19 mmol), la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo mediante la adición de agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío. El residuo en bruto se sometió a HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido fórmico como modificador) para proporcionar el compuesto del título.
20 Calc. para $C_{22}H_{25}FN_3O_3S$ [M+H]⁺: 430, Encontrado 430.

Ejemplo 275

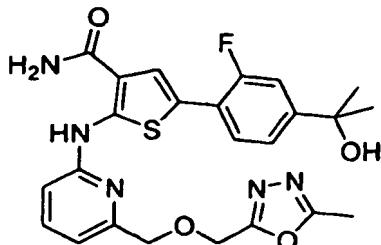
- 25 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(2-metoxietoxi)metyl]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida

A una suspensión de NaH (7,5 mg, 0,19 mmol) en DMF (1,25 ml) a 0 °C, en una atmósfera de argón, se le añadió 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(hidroximetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 43) (50 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos. Después, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (26 mg, 0,187 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío. El residuo en bruto se sometió a HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido fórmico como modificador) para proporcionar el

compuesto del título.

Calc. para $C_{23}H_{27}FN_3O_4S$ [M+H]⁺: 460, Encontrado 460.

Ejemplo 276

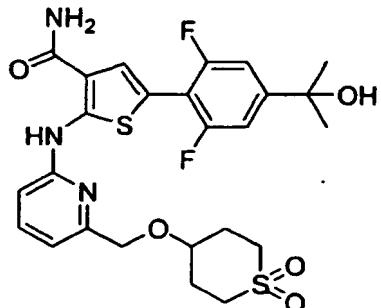


- 5 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

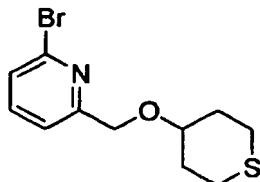
A una suspensión de NaH (14 mg, 0,35 mmol) en DMF (1,75 ml) a 0 °C, en una atmósfera de argón, se le añadió 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 43) (70 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos. Después, se añadió 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (35 mg, 0,26 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío. El residuo en bruto se sometió a HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con ácido fórmico como modificador) para proporcionar el compuesto del título.

Calc. para $C_{24}H_{25}FN_5O_4S$ [M+H]⁺: 498, Encontrado 498.

Ejemplo 277



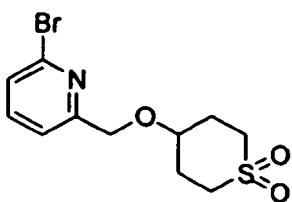
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



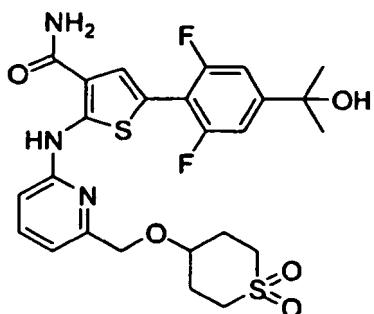
- 20 Etapa 1: 2-Bromo-6-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)oxymethyl]piridina

Se suspendió hidruro sódico (0,24 g, 5,98 mmol) en tetrahidrofurano (19,9 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió tetrahidro-2H-tiopiran-4-ol (0,24 g, 1,99 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 2-bromo-6-(bromometil)piridina (Ejemplo 190, Etapa 1) (0,5 g, 1,99 mmol) y la reacción se calentó y se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se detuvo lentamente con agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título.

Calc. para $C_{11}H_{15}BrNOS$ [M+H]⁺: 288, Encontrado: 288.

**Etapa 2: 2-Bromo-6-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]piridina**

Se disolvió 2-bromo-6-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)metil]piridina (0,34 g, 1,19 mmol) en diclorometano (11,9 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (450 mg, 2,63 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título. Calc. para $C_{11}H_{15}BrNO_3S$ $[M+H]^+$: 320, Encontrado: 320.

**Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida**

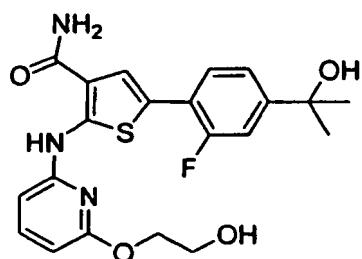
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,10 g, 0,32 mmol) y 2-bromo-6-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]metil]piridina (0,10 g, 0,32 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{25}H_{28}F_2N_3O_5S_2$ $[M+H]^+$: 552, Encontrado: 552.

15 El siguiente ejemplos se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo anterior.

TABLA 18

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización
278		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-methylsulfonyl)ethoxy]methyl)pyridin-2-il)amino]thiophene-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 526, Encontrado: 526

Ejemplo 279



5-[2-Fluoro4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 205, Etapa 2, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (60 mg, 0,20 mmol) y 2-[(6-bromopiridin-2-il)oxi]etanol (48,8 mg, 0,22 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{21}H_{22}FN_3O_4S$ [M+H]⁺: 432; encontrado 432.

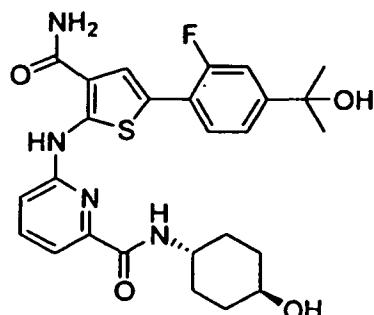
Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo anterior y se ilustran en la siguiente tabla.

10

TABLA 19

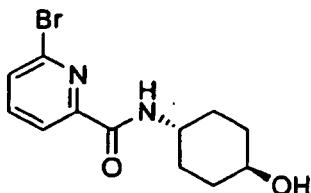
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Caracterización
280		2-{{[6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]amino}-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 414, Encontrado: 414
281		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 450, Encontrado: 450

Ejemplo 282



6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-trans-4-hidroxiciclohexil)piridin-2-

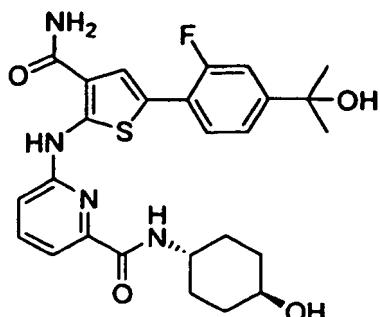
carboxamida



Etapa 1: 6-Bromo-N-(trans-4-hidroxyciclohexil)piridin-2-carboxamida

Procedimiento A: Se recogieron ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico (0,50 g, 2,48 mmol), clorhidrato de trans-4-aminociclohexanol (0,38 g, 2,48 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,47 g, 2,48 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,39 g, 2,52 mmol) en DMF (12,40 ml) y trietilamina (1,04 ml, 7,43 mmol), y se dejaron reaccionar durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 %/agua + modificador de TFA al 0,05 %) para proporcionar el compuesto del título.

Calc. para $C_{12}H_{16}BrN_2O_2 [M+H]^+$: 299, Encontrado: 299.

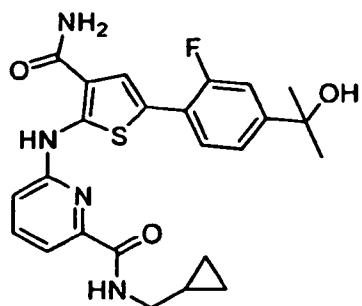


Etapa 2: 6-{(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-N-(trans-4-hidroxyciclohexil)piridin-2-carboxamida

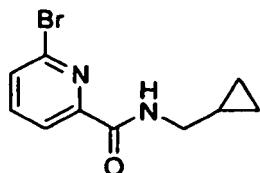
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,11 g, 0,39 mmol) y 6-bromo-N-(trans-4-hidroxyciclohexil)piridin-2-carboxamida (0,11 g, 0,38 mmol) como materiales de partida.

Calc. para $C_{26}H_{30}FN_4O_4S [M+H]^+$: 513, Encontrado: 513.

Ejemplo 283



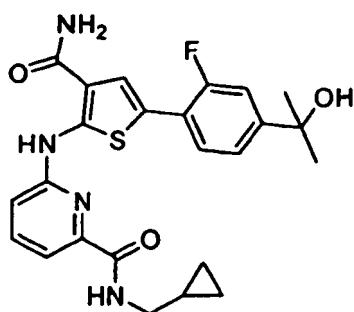
20 6-{(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-N-(ciclopropilmetil)piridin-2-carboxamida



Etapa 1: 6-Bromo-N-(ciclopropilmetil)piridin-2-carboxamida

Procedimiento B: Una mezcla de PS-CDI (1,3 g, 1,86 mmol) en DMF se agitó durante 5 min antes de la adición de 1-ciclopropilmetanamina (68 mg, 0,96 mmol), ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico (150 mg, 0,74 mmol) y DIET (156 µl, 0,89 mmol). La reacción se calentó a 100 °C en radiación de microondas durante 7 min. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, se añadieron carbonato de Si (2,7 g, 2,23 mmol) y DCM (3 ml), y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Despues, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua + modificador de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_{10}H_{12}BrN_2O$ [M+H]⁺: 254, Encontrado: 254.

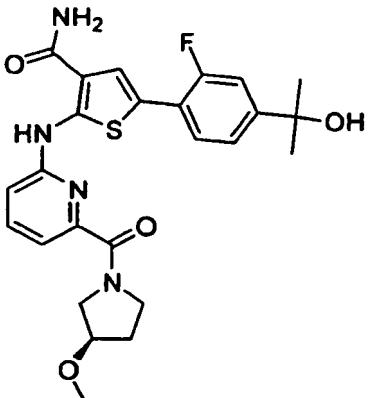
5

**10 Etapa 2: 6-Bromo-N-(ciclopropilmetil)piridin-2**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 6-bromo-N-(ciclopropilmetil)piridin-2-carboxamida (170 mg, 0,67 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (196 mg, 0,67 mmol) como materiales de partida.

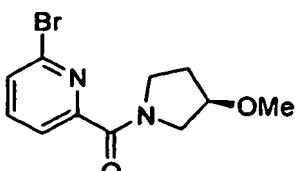
15

Calc. para $C_{24}H_{26}FN_4O_3S$ [M+H]⁺: 469, Encontrado 469.

Ejemplo 284

5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(3R)-3-metoxypyrrolidin-1-yl]carbonil}pyridin-2-yl)amino]tiofeno-3-carboxamida

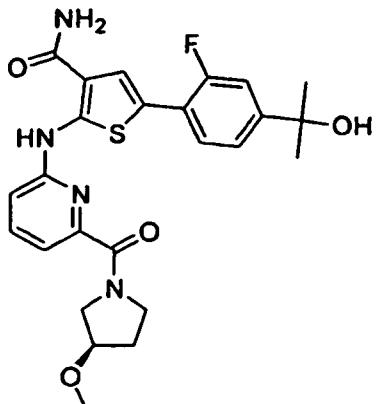
20

**Etapa 1: 2-Bromo-6-{[(3R)-3-metoxypyrrolidin-1-yl]carbonil}piridina**

25

Procedimiento C: Una solución de (3R)-3-metoxypyrrolidina (90 mg, 0,89 mmol), ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico (150 mg, 0,74 mmol), TEA (124 µl, 0,89 mmol), EDC (142 mg, 0,74 mmol) y HOBr (171 mg, 1,11 mmol) en mezcla 1:1 de DMF (1,9 ml) y DCM (1,9 ml) se dejó reaccionar durante una noche a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, se añadieron PS-trisamina (874 mg, 2,97 mmol) y DCM (3 ml), y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Despues, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua + modificador de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto

del título. Calc. para $C_{11}H_{14}BrN_2O_2 [M+H]^+$: 285, Encontrado: 285.



Etapa 2: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-yl]carbonil}piridin-2-yl)amino]thiopheno-3-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-bromo-6-{[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-yl]carbonil}piridina (53 mg, 0,19 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]thiopheno-3-carboxamida (55 mg, 0,19 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{25}H_{28}FN_4O_4S [M+1]^+$: 499, Encontrado 499.

- 10 Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

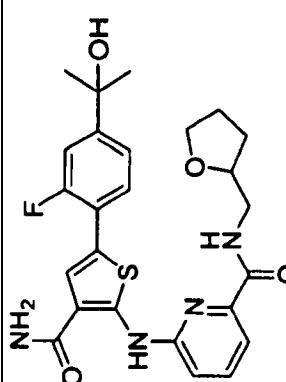
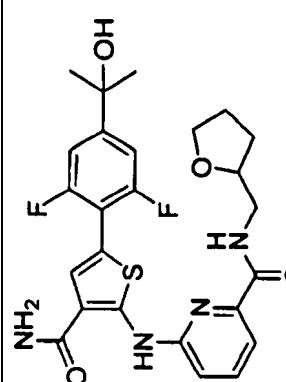
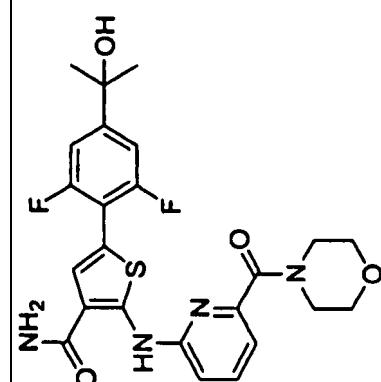
TABLA 20

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
285		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piridin-2-carboxamida	Calc. 531, Encontrado: 531	A
286		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-carboxamida	Calc. 527, Encontrado 527	A

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
287		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-carboxamida	Calc. 545, Encontrado: 545	A
288		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-carboxamida	Calc. 513, Encontrado: 513	A
289		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-carboxamida	Calc.: 531, Encontrado: 531	A

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
290		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)-N-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida	Calc.: 499, Encontrado: 499	A
291		6-(3-(aminocarbonil)[2-tienil]amino)-N-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida	Calc.: 517, Encontrado: 517	A
292		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 503, Encontrado: 503	A

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
293		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 516, Encontrado: 516	A
294		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+1]: 503, Encontrado: 503	A

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
295		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilpiridin-2-carboxamida	Calc.: 491, Encontrado: 491	A
296		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-hidroxietil)piridin-2-carboxamida	Calc.: 477, Encontrado: 477	A
297		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-hidroxietil)piridin-2-carboxamida	Calc.: 459, encontrado 459	C

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
298		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)carboxamido]-2-tienil)amino-N-(2-fluoroprop-2-en-1-il)piridin-2-carboxamida	Calc.: 474, Encontrado: 474	B
299		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(4-(hidroximetyl)piperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il)amino]tofeno-3-carboxamida	Calc.: 513, Encontrado: 513	B
300		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino-N-metilpiridin-2-carboxamida	Calc.: 429, Encontrado 429	B

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
301		6-(3-(aminocarbonyl)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)-N-etil-N-metilpiridin-2-carboxamida	Calc.: 457, Encontrado 457	B
302		6-(3-(aminocarbonyl)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)-N-(2-metoxietil)piridin-2-carboxamida	Calc.: 473, Encontrado 473	B
303		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(3-metoxazetidin-1-il)carbonil]piridin-2-il]amino)tiófeno-3-carboxamida	Calc.: 485, Encontrado 485	B

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
304		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)piridin-2-carboxamida	Calc.: 533, Encontrado 533	B
305		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N[(2,5-dimetil-3-oxazol-4-yl)metyl]N-metilpiridin-2-carboxamida	Calc.: 538, Encontrado 538	C

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
306		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino-N-[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metilpiridin-2-carboxamida	Calc.: 515, Encontrado 515	C
307		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)carbonil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 511, Encontrado 511	C

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
308		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[3-hidroiazetidin-1-il]carbonil)piridin-2-il}amino)titofeno-3-carboxamida	Calc.: 471, Encontrado 471	C
309		6-{(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]2-tertillamino)-N-(2-hydroxipropil)piridin-2-carboxamida	Calc.: 473, Encontrado 473	C

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
310		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 485, Encontrado 485	C
311		6-{(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]2-tilil)amino}-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-carboxamida	Calc.: 487, Encontrado 487	C

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
312		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N,N-bis(2-hidroxietil)carboxamida	Calc.: 503, Encontrado 503	C
313		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]piridin-2-carboxamida	Calc.: 473, Encontrado 473	C
314		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	Calc. 473, Encontrado 473	C

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
315		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-[(2-hidroximetil)morfolin-4-il]carbonil]piridin-2-il)aminotiofeno-3-carboxamida	Calc. 515, Encontrado 515	C
316		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-[(3-tiofeno-3-carboxamido)-2-ili]amino]piridin-4-il]carbonil)morfolin-4-il	Calc.:515, Encontrado 515	C

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
317		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 499, Encontrado 499	C
318		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 499, Encontrado 499	C

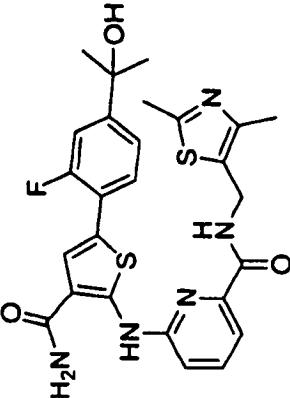
(Continuación)

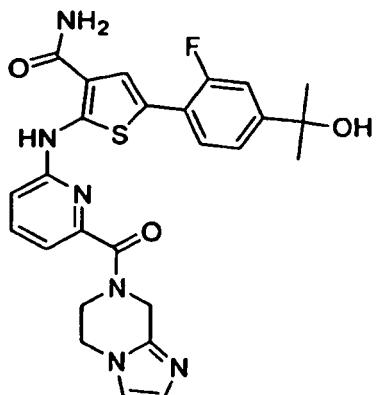
Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
319		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino-N-[3-metiloxetan-3-il]piridin-2-carboxamida	Calc. 499, Encontrado 499	C
320		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino-N-(1,3-oxazol-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida	Calc. 496, Encontrado 496	C

(Continuación)

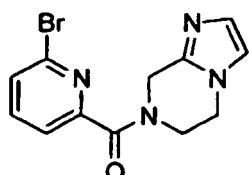
Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
321		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[2-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il]carbonil)piridin-2-il)amino)toleno-3-carboxamida	Calc. [M+2]: 537, Encontrado 537	C
322		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-metil-N-(pirazin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida	Calc. [M+2]: 522, Encontrado 522	C

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺	Procedimiento
323		6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]2-tienil}amino)-N-[2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-yl]metilpiridin-2-carboxamida	Calc. 540, encontrado 540	C

Ejemplo 324

2-{[6-(5,6-Dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilcarbonil)piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

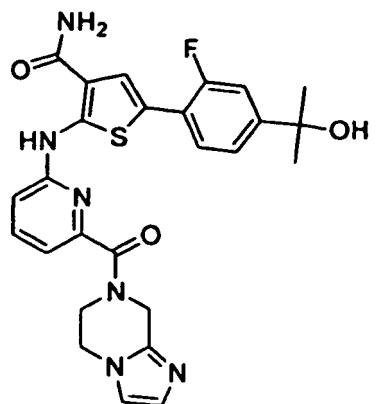


5

Etapa 1: 2-Bromo-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il] carbonil}piridina

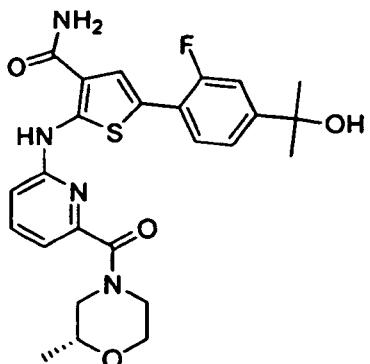
Una solución de HOBt (148 mg, 0,97 mmol), DIEA (130 μ L, 0,74 mmol), HATU (367 mg, 0,97 mmol), ácido bromopiridin-2-carboxílico (150 mg, 0,74 mmol) y 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (91 mg, 0,74 mmol) en DMF (2,5 ml) se agitó durante una noche a 65 °C. Despues de que se completara, se añadieron Si-carbonato (2,8 g, 2,23 mmol) y DCM (3 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Despues, la mezcla resultante se filtró, se lavó con DCM, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua + modificador de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título.

Calc. para $C_{12}H_{12}BrN_4O$ [M+H] $^+$: 307, Encontrado: 307.

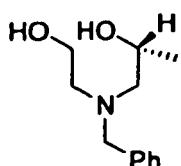


15 Etapa 2: 2-{[6-(5,6-Dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilcarbonil)piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-bromo-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil}piridina (200 mg, 0,65 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (192 mg, 0,65 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{26}H_{26}FN_6O_3S$ [M+H] $^+$: 521, Encontrado 521.

Ejemplo 325

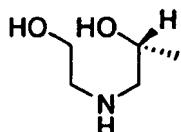
5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



5

Etapa 1: (2R)-1-[Bencil(2-hidroxietil)amino]propan-2-ol

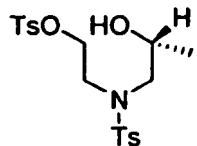
A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (2S)-2-hidroxipropilo (540 g, 2,34 mol) en EtOH (3 l) a 0 °C se le añadió una solución de KOH (160 g, 2,5 mol) en etanol (2 l). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. Después de que se completara, se añadió 2-bencilaminoetanol (500 g, 3,3 mol) a la reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Después, se añadió Boc₂O (500 g, 2,29 mol) y la mezcla se agitó durante un día más. Después, la mezcla se filtró, la torta de filtro se lavó con etanol (500 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (3,5 l), se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), y se concentró al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:2 de EtOAc:éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.



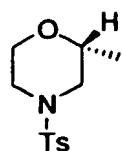
15

Etapa 2: (2R)-1-[(2-Hidroxietil)amino]propan-2-ol

Una solución de (2R)-1-[bencilo (2-hidroxietil)amino] propan-2-ol (120 g, 0,57 mol) en etanol (1,5 l) se hidrogenó a 50 °C en presencia de Pd al 10 %/C (12 g) a 0,34 MPa (50 psi) de H₂. Después de que se completara, la mezcla de reacción se pasó a través de una capa de celite eluyendo con etanol (200 ml). El filtrado se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

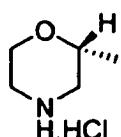
**Etapa 3: 4-Metilbencenosulfonato de 2-[(2R)-2-hidroxipropil][(4-metilfenil)sulfonil]amino]etilo**

A una solución de (2R)-1-[(2-hidroxietil)amino] propan-2-ol (130,0 g, 1,09 mol) en CH₂Cl₂ (2 l) y Et₃N (304 ml, 2,18 mol) se le añadió en porciones TsCl (305 g, 1,60 mol) a 0 °C. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche, después se lavó con agua (800 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

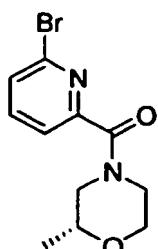
Etapa 4: (2R)-2-Metil-4-[(4-metilfenil)sulfonil]morfolina

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-{[(2R)-2-hidroxipropil][(4-metilfenil)sulfonil]amino}etilo (340 g, 0,80 mol) en THF seco (3 l) a 0 °C se le añadió en porciones NaH (60 %, 120 g, 3,00 mol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. Después, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua (100 ml) para detener la reacción. La mezcla se inactivó por completo vertiéndola en agua (1 l) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (8:1 de éter de petróleo:EtOAc) para producir el compuesto del título en forma de un aceite.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (d, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 3,88 (dd, 1 H), 3,85-3,49 (m, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 2,43-2,32 (m, 1 H), 2,03 (t, 1 H), 1,13 (d, 3 H).

Etapa 5: Clorhidrato de (2R)-2-metilmorfolina

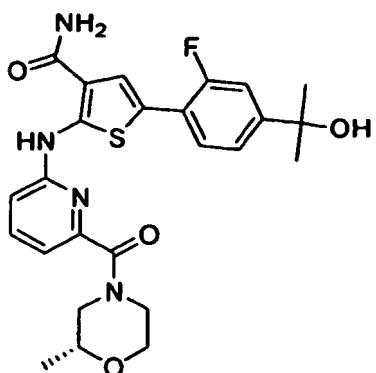
Se añadió pieza a pieza sodio recién cortado (133 g, 5,8 mol) a una solución de (2R)-2-metil-4-[(4-metilfenil)sulfonil]morfolina (145 g, 0,58 mol) en n-amil alcohol (1,5 l) a 60 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h y se enfrió a 0 °C, momento en el que se añadió una solución de HCl en MeOH (2 l, 4 N). Los extractos orgánicos se evaporaron al vacío y la fase acuosa resultante se extrajo con CHCl₃ (3 l) y se filtró. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo en bruto se recristalizó en éter seco (500 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Calc. para C₅H₁₃CINO [M+H]⁺: 102, Encontrado: 102.



20

Etapa 6: (2R)-4-[(6-Bromopiridin-2-il)carbonil]-2-metilmorfolina

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 283, Etapa 1, usando clorhidrato de (2R)-2-metilmorfolina (124 mg, 0,90 mmol) y ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico (150 mg, 0,74 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₁₁H₁₄BrN₂O₂ [M+1]⁺: 285, encontrado 285.



25

Etapa 7: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando (2R)-4-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-2-metilmorfolina (133 mg, 0,47 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (137 mg, 0,47 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{25}H_{28}FN_4O_4S$ $[M+H]^+$: 499, Encontrado 499.

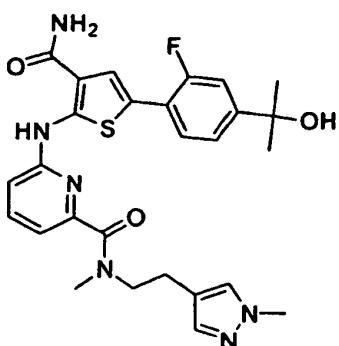
5 El siguiente ejemplo se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo anterior.

TABLA 21

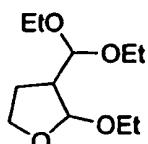
Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
326		5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 499, Encontrado: 499

Ejemplo 327

10

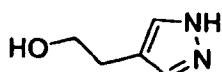


6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-metil-N-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]piridin-2-carboxamida



Etapa 1: 3-(Dietoximetil)-2-etoxitetrahidrofurano

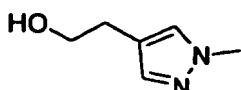
15 A una solución de ortoformiato de etilo (63 g, 0,425 mol) y complejo trifluoruro de boro, éter dietílico (8,1 g) a 0 °C se le añadió dihidrofurano (9 g, 0,129 mol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de dietanolamina (1 g). Después de que se completara, la mezcla de reacción se purificó por destilación para proporcionar el compuesto del título.



20 Etapa 2: 2-(1H-Pirazol-4-il) etanol

A una solución enfriada (0 °C) de diclorhidrato de hidrazina (20 g, 0,19 mol) en agua (50 ml) se le añadió 3-(di-etoximetil)-2-etoxitetrahidrorurano (32 g, 0,15 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, seguido de la adición de carbonato sódico (30 g). Después de que se completara, la mezcla de reacción se extrajo con éter (50 ml x 4), las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por destilación fraccionada (p.e 140-145 0 °C) para proporcionar el compuesto del título.

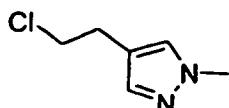
5



Etapa 3: 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanol

A una solución enfriada (0 °C) de 2-(1H-pirazol-4-il)etanol (93 g, 0,83 mol) e hidróxido potásico (48,8 g, 0,87 mol) en etanol absoluto (9,25 l) se le añadió gota a gota yoduro de metilo (178 g, 1,25 mol). La mezcla se dejó reaccionar durante 30 min, momento en el que se vertió en agua (400 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron al vacío y se purificó por destilación al vacío para proporcionar el compuesto del título. P.e. 130-135 °C/8-9 mm de Hg.

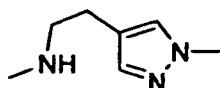
10



Etapa 4: 4-(2-Cloroetil)-1-metil-1H-pirazol

15 A cloruro de tionilo en exceso (250 ml) a 0 °C se le añadió 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanol (82 g, 0,651 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos. El exceso de cloruro de tionilo se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por recristalización en EtOH para proporcionar el compuesto del título.

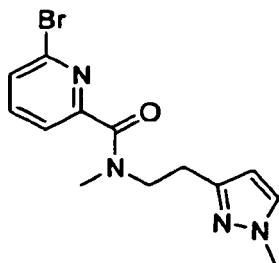
15



Etapa 5: M-Metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanamina

20 A 4-(2-cloroetil)-1-metil-1H-pirazol puro (50 g, 0,24 mol) se le añadió una solución acuosa al 25 % de metilamina (1,15 l, 7,21 mol). La mezcla se puso en un autoclave a 60 °C durante 15 h. La mezcla resultante se concentró al vacío, se trató con una solución acuosa de NaOH y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificó por destilación al vacío para proporcionar el compuesto del título. p.e. 89-90 °C / 2 mm de Hg.

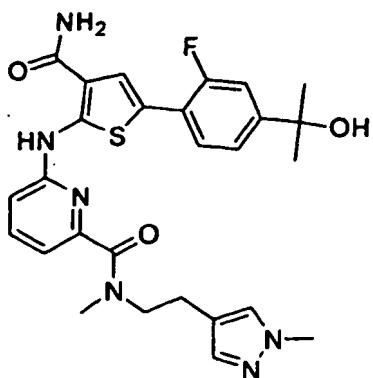
20



25 **Etapa 6: 6-Bromo-N-metil-N-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil]piridin-2-carboxamida**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 283, Etapa 1, usando *N*-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) etanamina (125 mg, 0,90 mmol) y ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico (150 mg, 0,74 mmol) como materiales de partida.

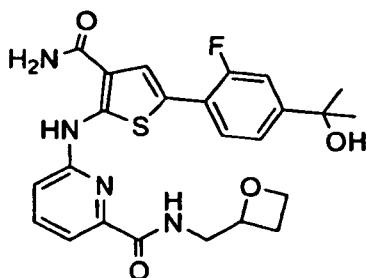
Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 323, encontrado 323.



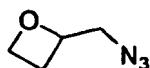
Etapa 7: 6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienilamino)-N-metil-N-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]piridin-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 6-bromo-N-metil-N-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil]piridin-2-carboxamida (94 mg, 0,29 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (86 mg, 0,29 mmol) como materiales de partida. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 537, Encontrado 537.

Ejemplo 328

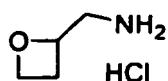


10 6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienilamino)-N-(oxetan-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida



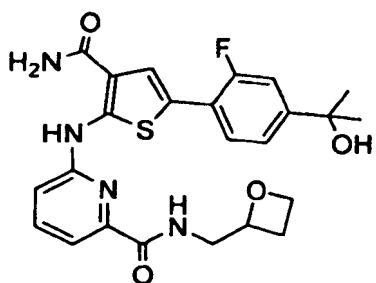
Etapa 1: 2-(Azidometil)oxetanooxetan-2-ilmetilazida

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de oxetan-2-ilmetilo (16,8 g, 0,069 mol) en DMF (100 ml) se le añadió NaN_3 (6,70 g, 0,10 mol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. Después de que se completara, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua enfriada con hielo (200 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.



Etapa 2: Clorhidrato de 1-oxetan-2-ilmetanamina

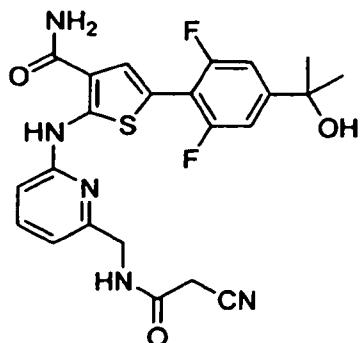
Una suspensión de 2-(azidometil)oxetanooxetan-2-ilmetilazida (8,0 g, 0,07 mol) y Pd al 10 %- C (5 % en peso t) en metanol se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. Después de que se completara, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se enfrió a 0 °C, se diluyó con una solución de hidrógeno cloruro en éter, se concentró a presión reducida, se disolvió en EtOAc (30 ml) y se agitó a 0 °C durante 20 min. La mezcla heterogénea se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



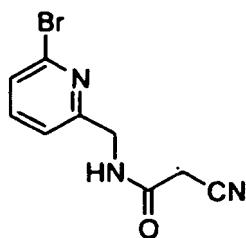
Etapa 3: 6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienilamino)-N-(oxetan-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida

Una mezcla de ácido 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienilamino)piridin-2-carboxílico (Tabla 3, Ejemplo 40) (50 mg, 0,12 mmol), 1-oxetan-2-ilmetanamina (11 mg, 0,12 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (22 mg, 0,14 mmol) y PS-Carbodiimida (240 mg, 0,30 mmol, 1,25 mmol/g) en DMF (4 ml) se irradió en un microondas a 100 °C durante 10 minutos. Después de que se completara, la reacción en bruto se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-7 %/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_{24}H_{26}FN_4O_4S [M+H]^+$: 485, Encontrado 485.

10 Ejemplo 329

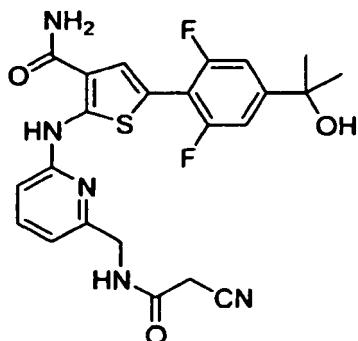


2-[(6-[(Cianoacetyl)amino]metil)piridin-2-il]amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: N-[(6-Bromopiridin-2-il)metil]-2-cianoacetamida

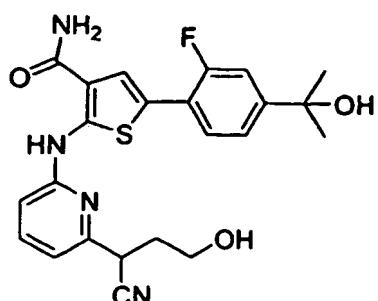
Se recogió clorhidrato de 6-bromo-2-piridinametanamina (0,25 g, 1,12 mmol) en DMF (8,4 ml) y se añadió trietilamina (0,31 ml, 2,24 mmol) se añadió. Después de cinco minutos, se añadieron ácido cianoacético (0,095 g, 1,12 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (0,21 g, 1,12 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,18 g, 1,14 mmol) y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. Después de que se completara, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título. Calc. para $C_9H_9BrN_3O [M+H]^+$: 255, Encontrado: 255.



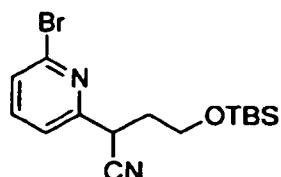
Etapa 2: 2-[(6-[(Cianoacetyl)amino]metil]piridin-2-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,12 g, 0,38 mmol) y N-(6-bromopiridin-2-il)metil-2-cianoacetamida (0,96 g, 0,38 mmol) como materiales de partida.
Calc. para C₂₃H₂₂F₂N₅O₃S [M+H]⁺: 255, Encontrado: 255.

Ejemplo 330

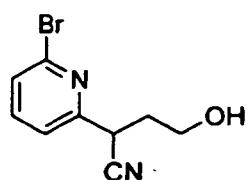


10 2-[(6-(1-Ciano-3-hidroxipropil)piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-4-{{[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy}butanonitrilo}

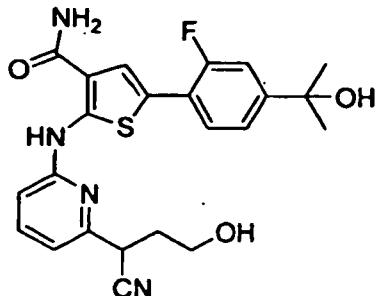
Se disolvió (6-bromopiridin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 235, Etapa 1) (500 mg, 2,54 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota LHMDS (1,0 M en THF, 3,05 ml, 3,05 mmol) y la solución se mantuvo a -78 °C durante 20 minutos. Una solución de (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (600 µl, 2,79 mmol) en THF (5,0 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla resultante se mantuvo a -78 °C durante 2 horas y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Despues, la solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-15 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Calc. para C₁₅H₂₄BrN₂OSi [M+H]⁺ 355, encontrado 355.



Etapa 2: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-4-hidroxibutanonitrilo

A una solución de 2-(6-bromopiridin-2-il)-4-{{[terc-butil](dimetil)silil]oxi}butanonitrilo (470 mg, 1,32 mmol) en THF (4,0 ml) se le añadió HCl (2,0 M, 4,00 ml, 8,00 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Despues, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron

5 sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Calc. para C₉H₁₀BrN₂O [M+H]⁺ 241, encontrado 241.

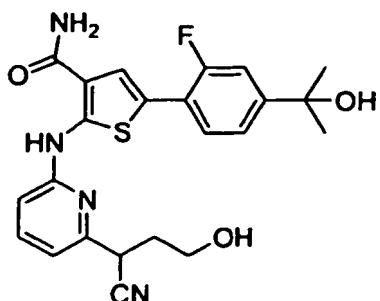
**Etapa 3: 2-{{[6-(1-Ciano-3-hidroxipropil)piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-(6-bromopiridin-2-il)-4-hidroxibutanonitrilo (97 mg, 0,40 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (118 mg, 0,40 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₂₃H₂₄FN₄O₃S [M+H]⁺ 455, encontrado 455.

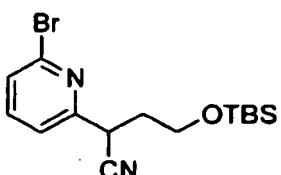
15 Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 22

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	EM [M+H] ⁺
331		2-{{[6-(cianometil)piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxil-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida}	Calc. 411, encontrado 411
332		2-{{[6-(cianometil)piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida}	Calc. 429, encontrado 429

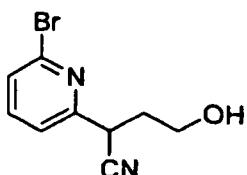
Ejemplo 330

2-{{[6-(1-Ciano-3-hidroxipropil)piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)feno]tiofeno-3-carboxamida



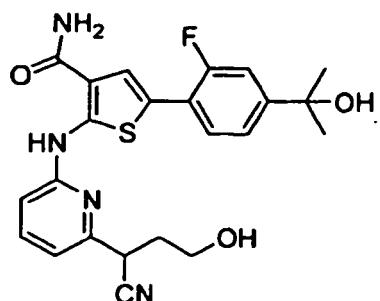
5 Etapa 1: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-4-{{[terc-butil(dimethylsilyl)oxy]butanonitrilo}}

Se disolvió (6-bromopiridin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 235, Etapa 1) (500 mg, 2,54 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota LHMDS (1,0 M en THF, 3,05 ml, 3,05 mmol) y la solución se mantuvo a -78 °C durante 20 minutos. Una solución de (2-bromoetoxi)-terc-butildimetsilsilano, (600 μl , 2,79 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla resultante se mantuvo a -78 °C durante 2 horas y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-15 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{OSi} [\text{M}+\text{H}]^+$ 355, encontrado 355.



15 Etapa 2: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-4-hidroxibutanonitrilo

A una solución de 2-(6-bromopiridin-2-il)-4-{{[terc-butil(dimethylsilyl)oxy]butanonitrilo} (470 mg, 1,32 mmol) en THF (4,0 ml) se le añadió HCl (2,0 M, 4,00 ml, 8,00 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Calc. para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$ 241, encontrado 241.



Etapa 3: 2-{{[6-(1-Ciano-3-hidroxipropil)piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-(6-bromopiridin-2-il)-4-hidroxibutanonitrilo (97 mg, 0,40 mmol) y

5 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (118 mg, 0,40 mmol) como materiales de partida.

Calc. para $C_{23}H_{24}FN_4O_3S$ $[M+H]^+$ 455, encontrado 455.

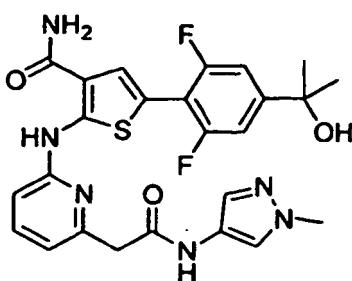
Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

10

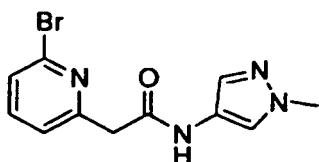
TABLA 22

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	EM $[M+H]^+$
331		2-{{[6-(cianometil)piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 411, encontrado 411
332		2-{{[6-(cianometil)piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 429, encontrado 429

Ejemplo 355



15 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-oxoetyl}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

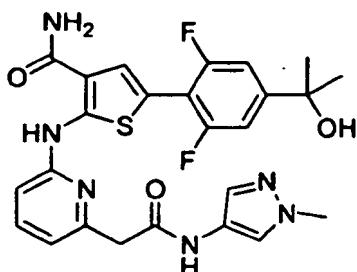


Etapa 1: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acetamida

Una solución de ácido (6-bromopiridin-2-il)acético (Ejemplo 235, Etapa 2) (30 mg, 0,39 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se cargó con carbonildiimidazol (338 mg, 2,08 mmol) y se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de 1-metil-1H-pirazol-4-amina (175 mg, 1,81 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se añadió y la reacción se

20

agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 %/agua + modificador de TFA al 0,05 %) para producir el compuesto del título. Calc. para $C_{11}H_{12}BrN_4O [M+H]^+$: 295, Encontrado: 295.



5 Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-oxoethyl}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-(6-bromopiridin-2-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acetamida (217 mg, 0,74 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (230 mg, 0,74 mmol) como materiales de partida.

10 Calc. para $C_{25}H_{25}F_2N_6O_3S [M+H]^+$: 527, Encontrado: 527.

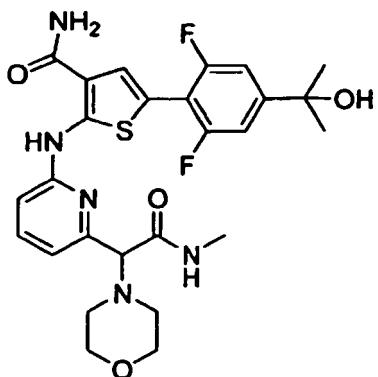
Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 28

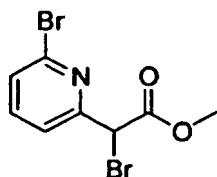
Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización
356		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoethyl}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 527, Encontrado: 527
357		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoethyl}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 527, Encontrado: 527
358		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(3-hidroximetil)isotiazol-5-il]amino}-2-oxoethyl)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 560, Encontrado: 560

(Continuación)

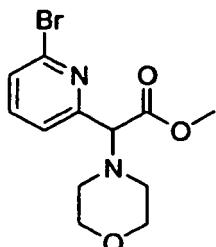
Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización
359		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxil-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]-2-oxoetil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 528, Encontrado: 528

Ejemplo 360

- 5 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[2-(metilamino)-1-morfolin-4-il-2-oxoetil]piridin-2-il)amino)carboxamida

**Etapa 1: Bromo(6-bromopiridin-2-il)acetato de metilo**

- 10 A una solución de (6-bromopiridin-2-il)acetato de metilo (Ejemplo 350, Etapa 1) (6,00 g, 26,1 mmol) en CCl₄ (100 ml) se le añadieron NBS (4,87 g, 27,4 mmol) y peróxido de benzoílo (474 mg, 1,96 mmol). La reacción se calentó a refluro durante una noche. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Calc. para C₈H₈Br₂NO₂ [M+H]⁺ 310, encontrado 310.

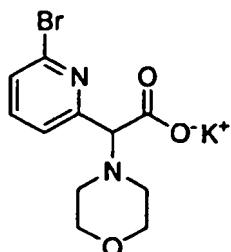


- 15 Etapa 2: (6-Bromopiridin-2-il)(morfolin-4-il)acetatodemetilo

Se recogió bromo(6-bromopiridin-2-il)acetato de metilo (1,00 g, 3,24 mmol) en DMF (10 ml) y se añadieron morfolina

(367 μ l, 4,21 mmol) y DIEA (848 μ l, 4,86 mmol). Después de mantener la reacción a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Calc. para C₁₂H₁₆BrN₂O [M+H]⁺ 315, encontrado 315.

5

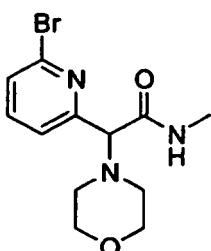


Etapa 3: (6-Bromopiridin-2-il)(morpholin-4-il)acetato potásico

A una solución de (6-bromopiridin-2-il)(morpholin-4-il)acetato de metilo (1,98 g, 6,28 mmol) en THF (21 ml) y MeOH (7 ml) se le añadió KOH acuoso (1,0 M, 6,91 ml, 6,91 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título, que se llevó hacia delante sin purificación.

Calc. para C₁₁H₁₃BrN₂O₃ [M+H]⁺ 301, encontrado 301.

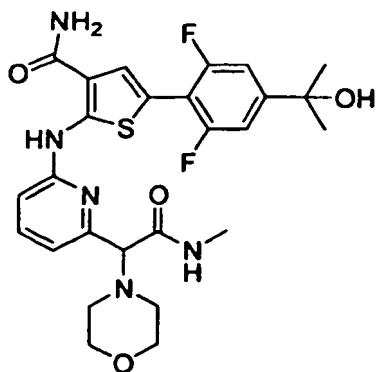
10



Etapa 4: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-N-metil-2-morpholin-4-ilacetamida

15 Se recogieron (6-bromopiridin-2-il)(morpholin-4-il)acetato potásico (533 mg, 1,57 mmol), HOBT (361 mg, 2,36 mmol), EDC (452 mg, 2,36 mmol) y clorhidrato de metilamina (318 mg, 4,71 mmol) en DMF (5,0 ml) y se añadió DIEA (0,41 ml, 2,36 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con agua y se extrajo con 5:1 de CH₂Cl₂:MeOH (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para C₁₂H₁₇BrN₃O₂ [M+H]⁺ 314, encontrado 314.

20



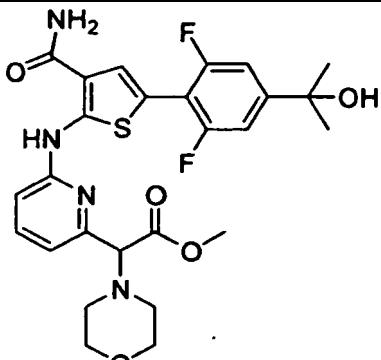
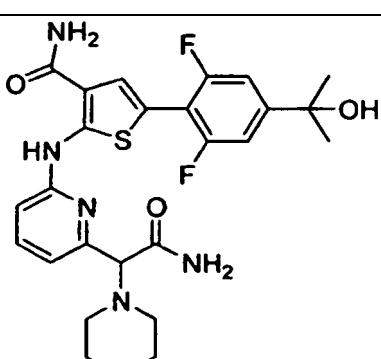
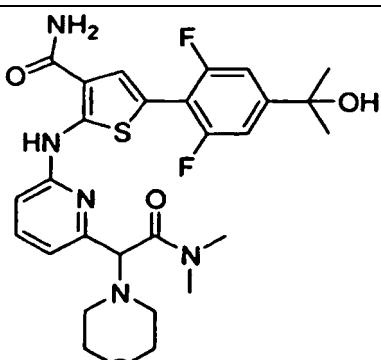
Etapa 5: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[2-(metilamino)-1-morpholin-4-il-2-oxoetyl]piridin-2-il)aminotifeno-3-carboxamida

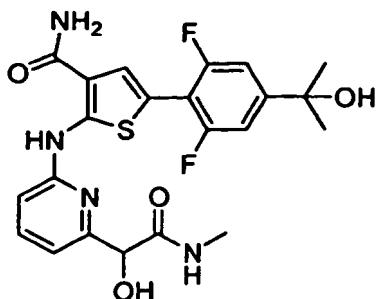
25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(6-bromopiridin-2-il)-N-metil-2-morpholin-4-ilacetamida (120 mg, 0,38 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (125 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Calc. para C₂₆H₃₀F₂N₅O₄S [M+H]⁺ 546, encontrado 546.

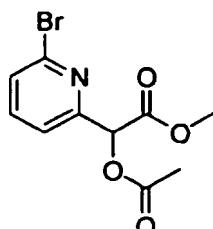
Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 29

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Caracterización [M+H] ⁺
361		[6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il(morfolin-4-il)acetato de metilo	Calc. 547, encontrado 547
362		2-{[6-(2-amino-1-morfolin-4-il-2-oxoetyl)piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 532, encontrado 532
363		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[2-(dimetilamino)-1-morfolin-4-il-2-oxoetyl]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 560, encontrado 560

Ejemplo 364

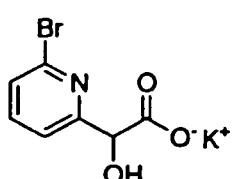
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[1-hidroxi-2-(metilamino)-2-oxoetil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida



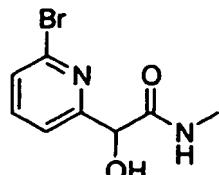
5

Etapa 1: (Acetiloxi)(6-bromopiridin-2-il)acetato de metilo

- Se recogieron bromo(6-bromopiridin-2-il)acetato de metilo (Ejemplo 360, Etapa 1) (500 mg, 1,62 mmol) y KOAc (635 mg, 6,47 mmol) en DMF (3,0 ml) y se calentaron a 120 °C durante 20 minutos en un microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.
Calc. para C₁₀H₁₁BrNO₄ [M+H]⁺ 288, encontrado 288.

**Etapa 2: (6-bromopiridin-2-il)(hidroxi)acetato potásico**

- 15 A una solución de (acetiloxi)(6-bromopiridin-2-il)acetato de metilo (1,36 g, 4,70 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió KOH acuoso (1,0 M, 9,88 ml, 9,88 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro que se llevó adelante sin purificación.
Calc. para C₇H₇BrNO₃ [M+H]⁺ 232, encontrado 232.

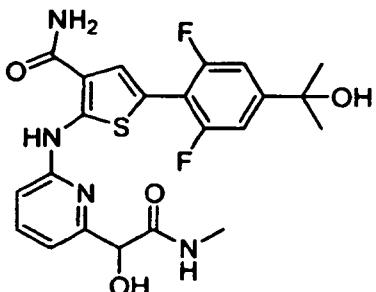


20

Etapa 3: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-2-hidroxi-N-metilacetamida

- Se recogieron (6-bromopiridin-2-il)(hidroxi)acetato potásico (423 mg, 1,57 mmol), HOBT (600 mg, 3,91 mmol), EDC (750 mg, 3,91 mmol) y clorhidrato de metilamina (529 mg, 7,83 mmol) en DMF (5,0 ml) y se añadió DIEA (684 µl, 3,91 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se diluyó con agua y se extrajo con 5:1 de CH₂Cl₂:MeOH (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un

sólido incoloro. Calc. para $C_8H_{10}N_2O_2 [M+H]^+$ 245, encontrado 245.



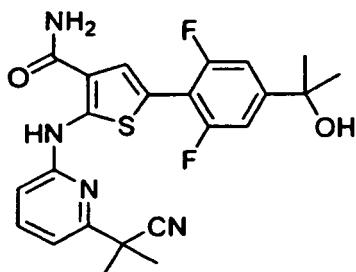
Etapa 4: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[1-hidroxi-2-(metilamino)-2-oxoetil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-hidroxi-N-metilacetamida (94 mg, 0,38 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (126 mg, 0,40 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{22}H_{23}F_2N_4O_4S [M+H]^+$: 477, encontrado 477.

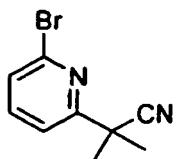
- 10 Se prepararon ejemplos adicionales por procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 30

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Caracterización $[M+H]^+$:
365		2-({[6-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 463, encontrado 463
366		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[2-(dimethylamino)-1-hidroxi-2-oxoetil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 491, encontrado 491

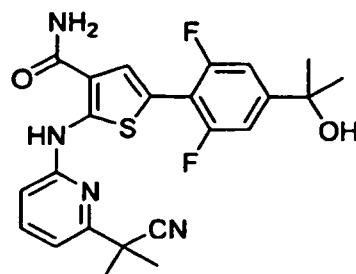
Ejemplo 367

2-{[6-(1-Ciano-1-metiletil)piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



5 **Etapa 1: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo.**

- Se añadió n-butillitio (6,48 ml, 10,4 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de diisopropilamina (1,48 ml, 10,4 mmol) en THF (10 ml). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 minutos, momento en el que se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de (6-bromopiridin-2-il) acetonitrilo (Ejemplo 235, Etapa 1) (930 mg, 4,71 mmol) en THF (10 ml). Después, la reacción se mantuvo a -78 °C durante 1 hora y después se añadió yoduro de metilo (0,65 ml, 10,4 mmol).
 10 La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo y las fases se separaron. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título. Calc. para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 225, Encontrado: 225.

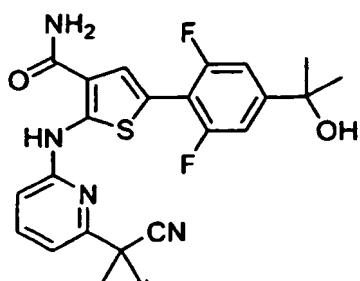


Etapa 2: 2-{[6-(1-Ciano-1-metiletil)piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida.

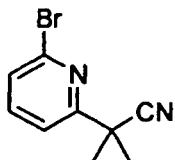
- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (108 mg, 0,48 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.
 Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457, Encontrado: 457.
- 20 El siguiente ejemplos se preparó usando procedimientos similares a los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 31

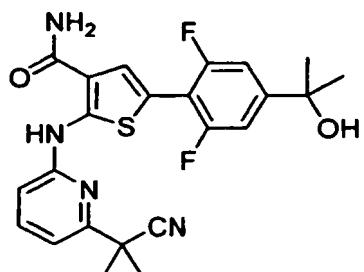
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	Caracterización [M+H] ⁺
368		2-{[6-(1-cianoethyl)piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 443, encontrado 443

Ejemplo 369

5 2-{[6-(1-Cianociclopropil)piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: 1-(6-Bromopiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo.**

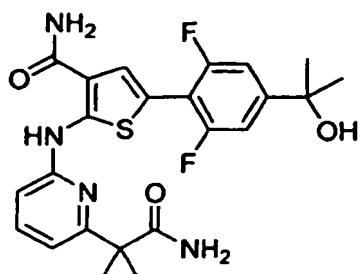
Se añadió n-butillitio (6,66 ml, 10,7 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de diisopropilamina (1,52 ml, 10,7 mmol) en THF (10 ml) y se mantuvo a 0 °C durante 30 minutos. Despues, la reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de (6-bromopiridin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 235, Etapa 1) (1 g, 5,08 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 1 hora y después se añadió 1,2-dibromoetano (0,92 ml, 10,7 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 días. Despues, la mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo, y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título. Calc. para C₉H₈BrN₂ [M+H]⁺: 223, Encontrado: 223.

**Etapa 2: 2-{[6-(1-Cianociclopropil)piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida.**

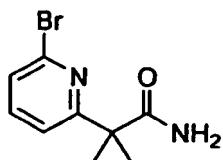
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando

1-(6-bromopiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (107 mg, 0,48 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.
 Calc. para $C_{23}H_{21}F_2N_4O_2S$ $[M+H]^+$: 455, Encontrado: 455.

5 **Ejemplo 370**



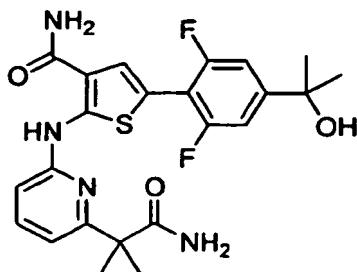
2-{[6-(2-Amino-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)pyridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



10 Etapa 1: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metilpropanamida

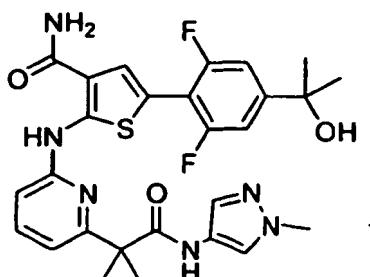
A una solución de 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (Ejemplo 367, Etapa 1) (200 mg, 0,89 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml) se le añadió peróxido de hidrógeno (0,42 ml, 4,8 mmol) y carbonato potásico (1,23 g, 8,89 mmol). Después, la reacción se agitó durante una noche a 70 °C. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 %/agua + modificador de TFA al 0,05 %) para producir el compuesto del título.

RMN 1H (600 MHz, DMSO): δ 7,68 (t, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 6,97 (d, 2 H), 1,42 (s, 6 H).

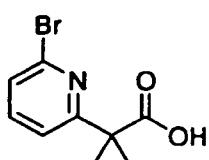


Etapa 2: 2-{[6-(2-Amino-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)pyridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-methylpropyl)phenyl]thiophene-3-carboxamida.

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilpropanamida (117 mg, 0,48 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.
 Calc. para $C_{23}H_{25}F_2N_4O_3S$ $[M+H]^+$: 475, Encontrado: 475.

Ejemplo 371

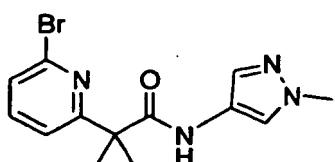
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{1,1-dimetil-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-oxoetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida.



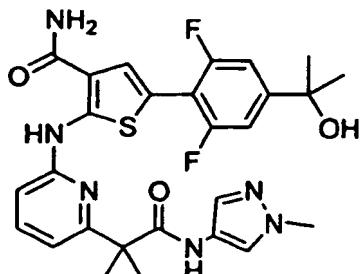
5

Etapa 1: Ácido 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilpropanoico

A una solución de 2-(6-bromopiridin-2-yl)-2-metilpropanonitrilo (Ejemplo 367, Etapa 1) (50 mg, 0,22 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 1 N (2 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó con una solución 2 N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título. Calc. para $C_9H_{11}BrNO_2 [M+H]^+$: 244, Encontrado: 244.

**Etapa 2: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanamida.**

15 Una solución de ácido 2-(6-bromopiridin-2-yl)-2-metilpropanoico (120 mg, 0,49 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se cargó con 1-metil-1H-pirazol-4-amina (48 mg, 0,49 mmol). Se añadieron dimetilaminopiridina (60 mg, 0,49 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (94 mg, 0,49 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 %/agua + modificador de TFA al 0,05 %) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_{13}H_{16}BrN_4O [M+H]^+$: 323, Encontrado: 323.



20

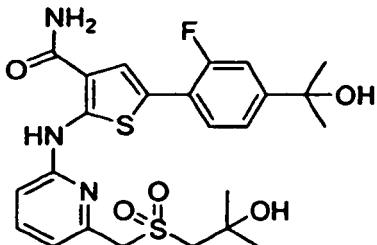
Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{1,1-dimetil-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-oxoetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-(6-bromopiridin-2-yl)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)propanamida (47 mg, 0,14 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (45 mg, 0,14 mmol) como materiales de

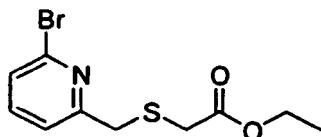
partida.

Calc. para $C_{27}H_{29}F_2N_6O_3S$ $[M+H]^+$: 555, Encontrado: 555.

Ejemplo 372

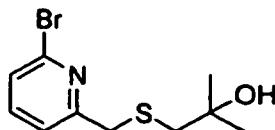


- 5 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



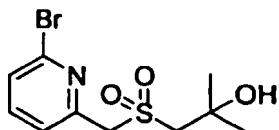
Etapa 1: {[(6-Bromopiridin-2-il)methyl]thio}acetato de etilo

- 10 Se suspendió hidruro sódico (0,48 g, 11,96 mmol) en tetrahidrofurano (52,4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió mercaptoacetato de etilo (0,48 mg, 3,99 mmol) y la solución se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se añadió 2-bromo-6-(bromometil)piridina (Ejemplo 190, Etapa 1) (1,0 g, 3,99 mmol) y la solución se dejó en agitación hasta que se completó. Despues, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título.
- 15 Calc. para $C_{10}H_{13}BrNO_2S$ $[M+H]^+$: 290, Encontrado: 290.



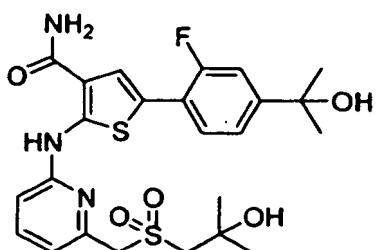
Etapa 2: 1-[(6-Bromopiridin-2-il)methyl]thio-2-metilpropan-2-ol

- 20 Se recogió {[(6-bromopiridin-2-il)methyl]thio}acetato de etilo (0,40 g, 1,38 mmol) en THF (6,8 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,48 ml, 4,14 mmol), la reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas. Despues, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título.
- Calc. para $C_{10}H_{15}BrNOS$ $[M+H]^+$: 276, Encontrado: 276.



Etapa 3: 1-[(6-Bromopiridin-2-il)methylsulfonil]-2-metilpropan-2-ol

- 25 Se recogió 1-[(6-bromopiridin-2-il)methyl]thio-2-metilpropan-2-ol (0,29 g, 1,03 mmol) en DCM (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido 3-cloroperroxibenzoico (0,46 g, 2,06 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. Despues, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título.
- 30 Calc. para $C_{10}H_{15}BrNO_3S$ $[M+H]^+$: 308, Encontrado: 308.



Etapa 4: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil]metil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,097 g, 0,33 mmol) y 1-[(6-bromopiridin-2-il)metil] sulfonil-2-metilpropan-2-ol (0,10 g, 0,32 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{24}H_{29}FN_3O_5S_2 [M+H]^+$: 522, Encontrado: 522.

Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

10

TABLA 32

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Caracterización
373		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil]metil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 540, Encontrado: 540
374		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(etilsulfonil)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 496, Encontrado: 496
375		2-((6-[(terc-butilsulfonil)metil]piridin-2-il)amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 524, Encontrado: 524

(Continuación)

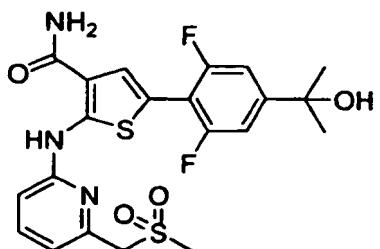
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Caracterización
376		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(propilsulfonil)metil]piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 510, Encontrado: 510
377		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(isobutilsulfonil)metil]piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 524, Encontrado: 524
378		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-[(2-hidroxipropil)sulfonil]metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 526, Encontrado: 526
379		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-[(4-hidroxibutil)sulfonil]metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 540, Encontrado: 540
380		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-[(2-(metilamino)-2-oxoetil)sulfonil]metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 539, Encontrado: 539

(Continuación)

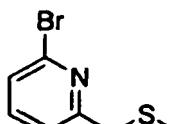
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Caracterización
381		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 549, Encontrado: 549
382		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2R,3S)-2-metiltetrahidrofurano-3-il]sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 552, Encontrado: 552
383		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2S,3S)-2-metiltetrahidrofurano-3-il]sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 552, Encontrado: 552
384		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(isopropilsulfonil)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 510, Encontrado: 510
385		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-[(etilsulfonil)metil]pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 497, Encontrado: 497

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Caracterización
386		5-[2,6-difluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil]-2-({6-[(etilsulfonil)methyl]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 474, Encontrado: 474
387		5-[2,6-difluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil]-2-({6-[(isopropylsulfonil)methyl]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 488, Encontrado: 488

Ejemplo 388

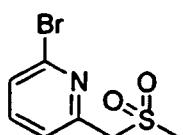
5-[2,6-Difluoro4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[(metilsulfonil)methyl]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida



5

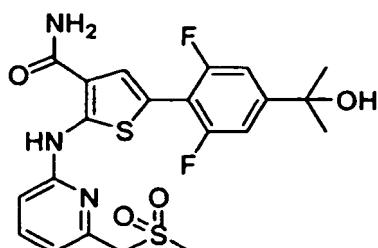
Etapa 1: 2-Bromo-6-[(metiltio)methyl]piridina

Se recogieron 2-bromo-6-(bromometil)piridina (Ejemplo 190, Etapa 1) (0,20 g, 0,80 mmol) y tiometóxido sódico (0,072 g, 1,04 mmol) en DMF (12,1 ml) y se calentaron a 80 °C durante 3 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 7,53 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 2,08 (2, 3 H).



Etapa 2: 2-Bromo-6-[(metilsulfonil)metil]piridina

Se preparó 2-bromo-6-[(metilsulfonil)metil]piridina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 372, Etapa 3, usando 2-bromo-6-[(metiltio)metil]piridina (0,15 g, 0,67 mmol) como material de partida.
 Calc. para $C_7H_9BrNO_2S$ $[M+H]^+$: 250, Encontrado: 250.



5

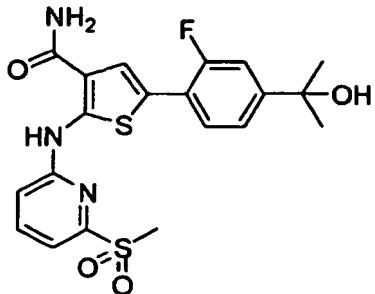
Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[(metilsulfonil)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,075 g, 0,24 mmol) y 2-bromo-6-[(metilsulfonil)metil]piridina (0,060 g, 0,24 mmol) como materiales de partida.
 Calc. para $C_{21}H_{22}FN_3O_4S_2$ $[M+H]^+$: 482, Encontrado: 482.

El siguiente ejemplo se preparó usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustra en la siguiente tabla.

TABLA 33

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Caracterización
389	5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-[(metilsulfonil)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida		Calc. $[M+H]^+$: 464, Encontrado: 464

Ejemplo 390

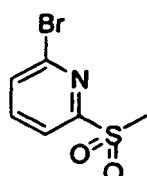
5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(metilsulfonil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



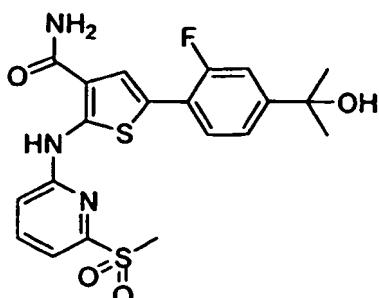
Etapa 1: 2-Bromo-6-(metiltio)piridina

A una solución de 2,6-dibromopiridina (0,50 g, 2,11 mmol) en DMF (21 ml) se le añadió tiometóxido sódico (0,16 g, 2,32 mmol) y la solución se dejó reaccionar durante una noche. Después, la solución se diluyó con etil éter, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título.

5 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): 7,32 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,15 (dd, $J = 9,6, 1,2$ Hz, 1 H), 7,12 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1 H), 2,55 (s, 1 H).

**Etapa 2: 2-Bromo-6-(metilsulfonil)piridina**

10 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 372, Etapa 3, con 2-bromo-6-(metiltio)piridina (0,39 g, 1,92 mmol) como material de partida. Calc. para $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 236, Encontrado: 236.

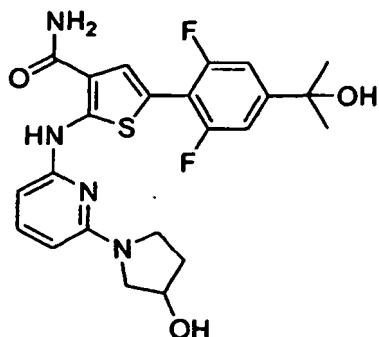
**Etapa 3: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(metilsulfonil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida}**

15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,13 g, 0,44 mmol) y 2-bromo-6-(metilsulfonil)piridina (0,10 g, 0,44 mmol) como materiales de partida. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+1]^+$: 450, Encontrado: 450.

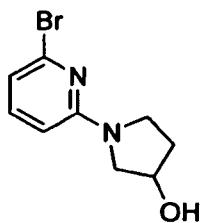
20 El siguiente ejemplo se preparó usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustra en la siguiente tabla.

TABLA 34

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Caracterización
391		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(metilsulfonil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468, Encontrado: 468

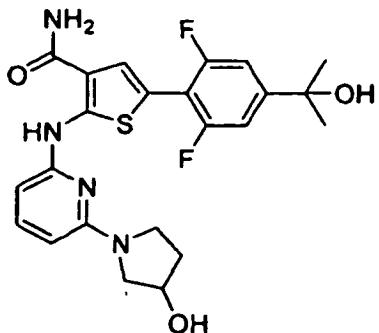
Ejemplo 392

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

5 **Etapa 1. 1-(6-Bromopiridin-2-il)pirrolidin-3-ol**

Una mezcla de 2,6-dibromopiridina (2,37 g, 0,01 mol), pirrolidin-3-ol (1,0 g, 0,01 mol), 1,8- diazabiciclo [5,4,0]- 7- undeceno (1,5 ml) en 10 ml de THF se calentó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 11 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La solución resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-30 %/hexano) para dar el compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (t, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 6,40 (d, 1 H), 3,81 (t, 2 H), 3,68 (t, 2 H), 3,04 (s, 4 H).

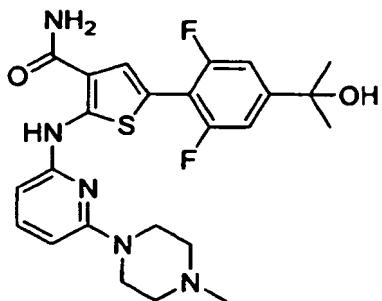
**Etapa 2. 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (200 mg, 0,64 mmol) y 1-(6-bromopiridin-2-il) pirrolidin-3-ol (132 mg, 0,54 mmol) como materiales de partida.
Calc. para C₂₃H₂₅F₂N₄O₃S [M+H]⁺: 475, Encontrado: 475.

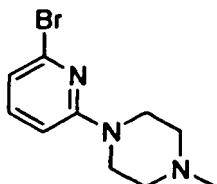
20 Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 35

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
393		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-hidroxietil)(metil)amino]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 463, Encontrado: 463
394		5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-pirrolidin-1-il)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 459, Encontrado: 459

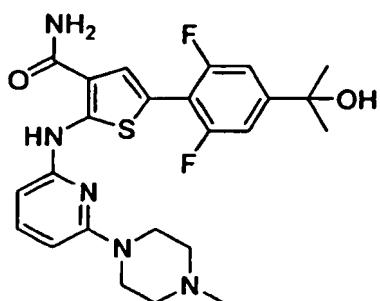
Ejemplo 395

5 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1. 1-(6-Bromopiridin-2-il)-4-metilpiperazina**

Una mezcla de 2,6-dibromopiridina (4,74 g, 0,02 mol), K₂CO₃ anhidro (2,8 g, 0,02 mol) y N-metilpiperazina (2,2 ml) en 30 ml de DMSO se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Después, el residuo se acidificó con HCl acuoso para formar un sólido de color blanco, que se filtró y después se recristalizó en 95 % etanol para dar el compuesto del título en forma de la sal HCl.

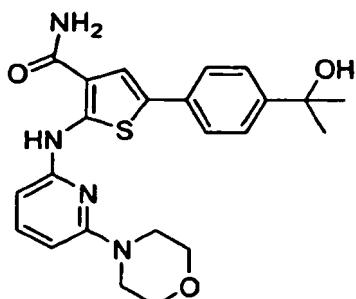
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,36 (t, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 4,32-4,36 (m, 2 H), 3,75-3,82 (m, 2 H), 3,52-3,55 (m, 2 H), 2,86-2,93 (m, 2 H), 2,83 (s, 3 H).



Etapa 2. 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida y 1-(6-bromopiridin-2-il)-4-metilpiperazina como materiales de partida.
Calc. para $C_{24}H_{28}F_2N_5O_2S [M+H]^+$: 488, Encontrado: 488.

Ejemplo 396



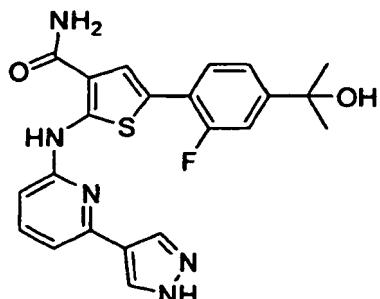
- 10 5-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-(4-morfolinil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 205, Etapa 2, usando 2-amino-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (60 mg, 0,22 mmol) y 4-(6-bromopiridin-2-il) morfolina (53 mg, 0,22 mmol) como materiales de partida.
Calc. para $C_{23}H_{27}N_4O_3S [M+H]^+$ 440; encontrado 440.

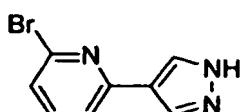
- 15 Se preparó un ejemplo adicional usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo anterior y se ilustra en la siguiente tabla.

TABLA 36

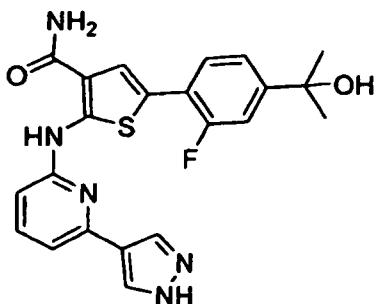
Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización
397		5-(2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-(4-morfolinil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 475, Encontrado: 475

Ejemplo 398

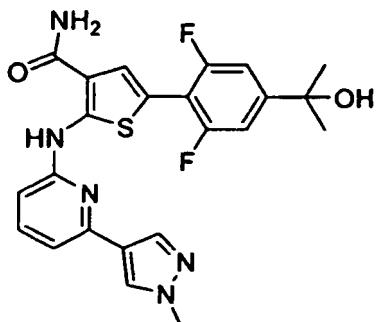
5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

5 Etapa 1: 2-Bromo-6-(1H-pirazol-4-il)piridina

Procedimiento A: Un vial se cargó con 2,6-dibromopiridina (169 mg, 0,71 mmol), carbonato potásico (282 mg, 2,04 mmol) y 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitropaladio (II) (25 mg, 0,034 mmol), se evacuó y se cargó de nuevo con argón tres veces. Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxílico (200 mg, 0,68 mmol) en dimetilformamida desgasificada (4,7 ml) en un vial separado y después se transfirió al vial que contenía 2,6-dibromopiridina. La reacción se calentó a 80 °C y se dejó en agitación durante 14 horas. Después, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-5 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 223, Encontrado: 223.

Etapa 2: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (77 mg, 0,26 mmol) y 2-bromo-6-(1H-pirazol-4-il)piridina (59 mg, 0,262 mmol) como materiales de partida. RMN ^1H (600 MHz, d6-DMSO): δ 13,12 (s, 1H), 11,99 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,16 (s, 1H), 1,42 (s, 6H). Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438, Encontrado: 438.

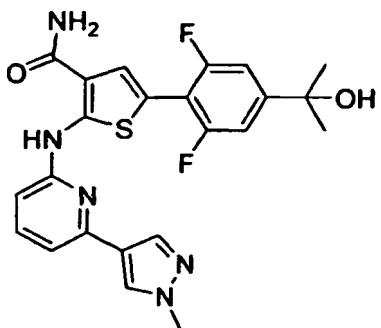
Ejemplo 399

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

5 **Etapa 1: 2-Bromo-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina**

Procedimiento B: A una solución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,8 g, 8,6 mmol) y 2,6-dibromopiridina (3,05 g, 13 mmol) en dioxano (18 ml) y Na₂CO₃ 2 M (15 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,2 g). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min, se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante una noche. La solución de reacción se enfrió, se filtró y se extrajo con acetato de etilo (2 x).

10 Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz d6-DMSO) δ 8,27 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,37-7,35 (dd, 1H). Calc. para C₉H₉BrN₃[M+H]⁺: 238, Encontrado: 238.

15 **Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida**

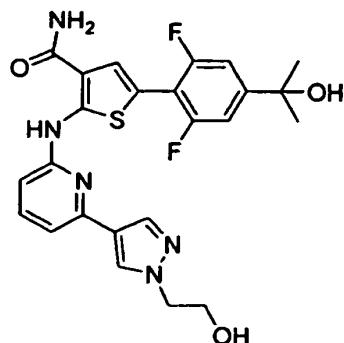
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y 2-bromo-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina (114 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.

Calc. para C₂₃H₂₂F₂N₅O₂S [M+H]⁺: 470, encontrado: 470.

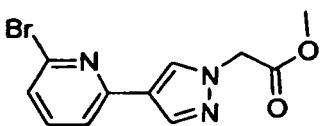
20 Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 37

Procedimiento A: Usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 398 Procedimiento B: Usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 399				
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Procedimiento	Caracterización $[M+H]^+$
400		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[3-(metilsulfonil)fenil o]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 526, encontrado 526
401		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6'-(hidroximetil)-2,3'-bipiridin-6-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 479, encontrado 479
402		2-(2,3'-bipiridin-6-ilamino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	B	Calc. 467, encontrado 467

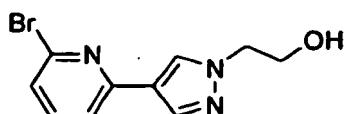
Ejemplo 403

- 5 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida



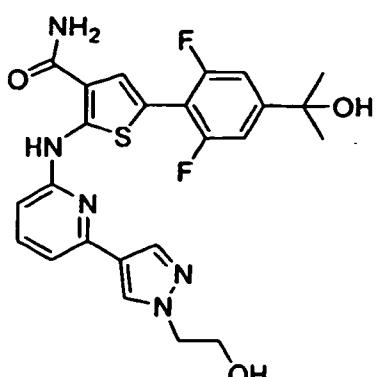
Etapa 1: [4-(6-Bromopiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de metilo

Se recogieron carbonato potásico (740 mg, 5,36 mmol), bromoacetato de metilo (0,37 ml, 4,02 mmol) y 2-bromo-6-(1H-pirazol-4-il)piridina (Ejemplo 398, Etapa 1) en acetonitrilo. La mezcla se calentó a 70 °C durante 72 horas. Después, se vertió en 300 ml de éter dietílico y 50 ml de agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título. Calc. para C₁₁H₁₁BrN₃O₂ [M+H]⁺: 296, Encontrado: 296.



Etapa 2: 2-[4-(6-Bromopiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]etanol

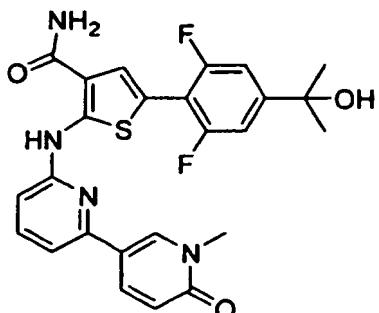
10 A una solución enfriada (0 °C) de [4-(6-bromopiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de metilo (196 mg, 0,66 mmol) en tetrahidrofurano (3,4 ml) se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en hexano, 1,99 ml, 1,99 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió más cantidad de hidruro de diisobutilaluminio (0,66 ml, 0,66 mmol) y la reacción se agitó durante 24 horas más. Después, se añadió tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (20 ml) y la solución se agitó vigorosamente durante tres horas. Se añadió acetato de etilo (7 ml) a la solución y se agitó durante 60 minutos más. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-5 % en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título. Calc. para C₁₀H₁₁BrN₃O [M+H]⁺: 268, Encontrado: 268.



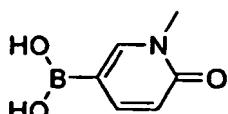
20

Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (35 mg, 0,11 mmol) y 5-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (30 mg, 0,11 mmol) como materiales de partida. RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,11 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,95 (t, H), 4,12 (t, 2H), 3,78 (c, 2H), 1,44 (s, 6H). Calc. para C₂₄H₂₄F₂N₅O₃S [M+H]⁺: 500, Encontrado: 500.

Ejemplo 404

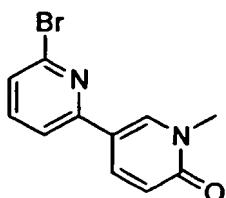
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(1'-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-2,3'-bipiridin-6-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



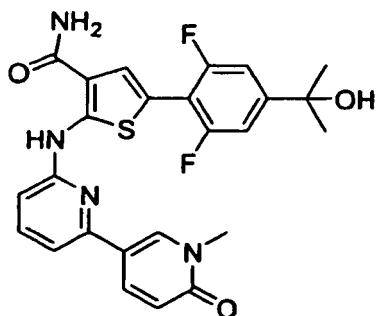
5

Etapa 1: Ácido (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)borónico

Se añadieron 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (400 mg, 2,17 mmol), triciclohexilfosfina (72 mg, 0,26 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (540 mg, 2,17 mmol), acetato potásico (522 mg, 5,32 mmol) y Pd₂(dba)₃ (97 mg, 0,11 mmol) a un matraz. El matraz se evacuó y se purgó con argón tres veces. Se añadió dioxano totalmente desgasificado (9,5 ml) y la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre un lecho corto de celite, eluyendo con diclorometano. La mayoría del diclorometano se evaporó a presión reducida y se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en dioxano, se añadieron 10 equivalentes de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agitó durante una noche. La retirada del disolvente a presión reducida y la purificación del residuo resultante por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 %/agua + modificador de TFA al 0,05 %) proporcionó el compuesto del título.

**Etapa 2: 6-Bromo-1'-metil-2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona**

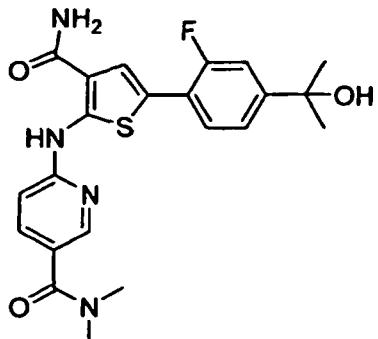
Un matraz se cargó con ácido (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)borónico (80 mg, 0,52 mmol), carbonato potásico (217 mg, 1,57 mmol) y 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitropaladio (II) (19 mg, 0,026 mmol) y se evacuó y se purgó con argón (5x). Se puso 2,6-dibromopiridina (130 mg, 0,55 mmol) en un matraz separado y se evacuó y se cargó de nuevo con argón (3 x). Se añadió dimetilformamida desgasificada (3,6 ml) al vial que contenía 2,6-dibromopiridina, y la solución se transfirió al matraz que contenía el resto de los reactivos. La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente, se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-5 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.
Calc. para C₁₁H₁₀BrN₂O [M+H]⁺: 264, Encontrado: 264.



Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(1'-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-2,3'-bipiridin-6-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

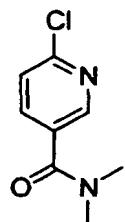
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (38 mg, 0,12 mmol) y 6-bromo-1'-metil-2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona (33 mg, 0,12 mmol) como materiales de partida.
 5 RMN ^1H (600 MHz, d4-metanol): δ 8,65 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 497, Encontrado: 497.

Ejemplo 405



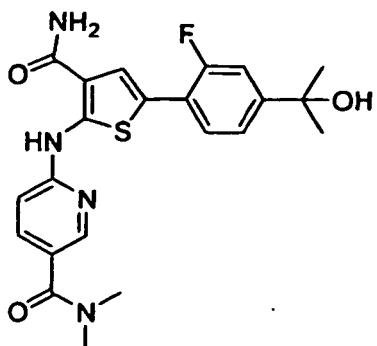
10

6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N,N-dimetilnicotinamida



Etapa 1: 6-Chloro-N,N-dimethylnicotinamida

Se recogieron cloruro de 6-cloronicotinoílo (500 mg, 2,76 mmol) y trietilamina (0,576 ml, 4,13 mmol) en THF (13,8 ml),
 15 en una atmósfera de argón, y se enfriaron a 0 °C. Se disolvió clorhidrato de dimetilamina (337 mg, 4,13 mmol) en THF (2 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 15 minutos. La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 1 hora, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Despues, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con salmuera. Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$: 185, Encontrado: 185.

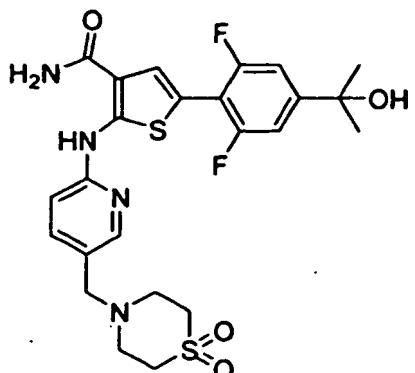
Etapa 2: 6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N,N-dimetilnico-tinamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,510 mmol) y 6-cloro-N,N-dimetilnicotinamida (94 mg, 0,510 mmol) como materiales de partida.
5 Calc. para $C_{22}H_{24}FN_4O_3S$ $[M+H]^+$: 443, Encontrado: 443.

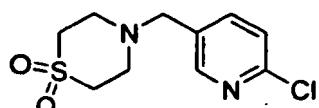
Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 38

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Caracterización
406		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-metilnicotinamida	Calc. 429, encontrado 429
407		6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-oxetan-3-ilnicotinamida	Calc. 471, encontrado 471

Ejemplo 408

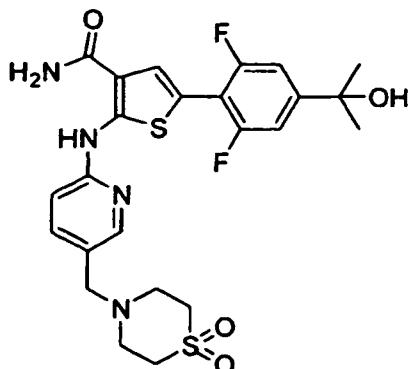
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



5

Etapa 1: 1,1-Dióxido de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]tiomorfolina

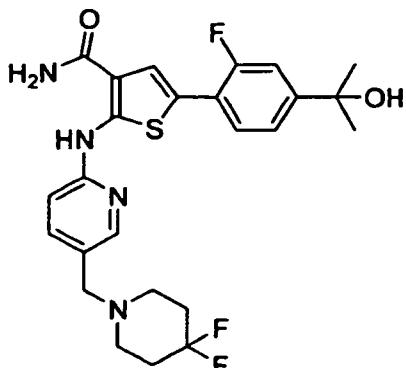
Procedimiento A: Se recogieron 6-cloronicotinaldehído (500 mg, 3,53 mmol) y 1,1-diÓxido de tiomorfolina (477 mg, 3,53 mmol) en dicloroetano (14 ml) y se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió triacetoxiborhidruro sódico (1,12 g, 5,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se diluyó con diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 %/agua + modificador de TFA al 0,05 %) proporcionó el compuesto del título. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 261, Encontrado: 261.



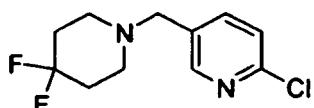
15

Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (41 mg, 0,13 mmol) y 1,1-diÓxido de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]tiomorfolina (34 mg, 0,13 mmol) como materiales de partida. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 [\text{M}+\text{H}]^+$: 537, Encontrado: 537.

Ejemplo 409

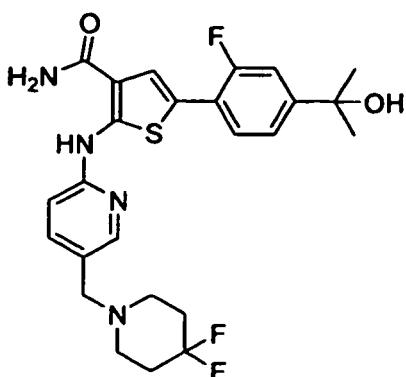
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida



5

Etapa 1: 2-Chloro-5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]piridina

Procedimiento B: Se recogieron 6-cloronicotinaldehído (500 mg, 3,5 mmol) y la sal de ácido clorhídrico de 4,4-difluoropiperidina (428 mg, 3,5 mmol) en dicloroetano (14 ml) y trietilamina (0,49 ml, 3,5 mmol). La mezcla se envejeció durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se añadió triacetoxiborhidruro sódico (1,123 g, 5,30 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en acetonitrilo, agua y DMSO, y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 %/ agua + modificador de TFA al 0,05 %, supervisando a 267 nm) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_{11}H_{14}ClF_2N_2 [M+H]^+$: 247, Encontrado: 247.

**Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,51 mmol) y 2-cloro-5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]piridina (126 mg, 0,51 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{25}H_{28}F_3N_4O_2S [M+H]^+$: 505, Encontrado: 505.

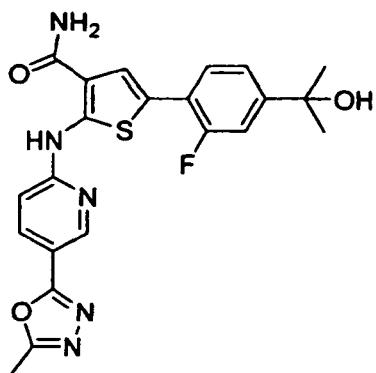
Se prepararon análogos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

TABLA 39

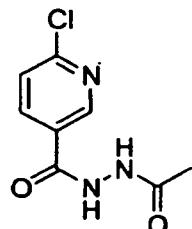
PROCEDIMIENTO A: Usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 408

PROCEDIMIENTO B: Usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 409

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	Procedimiento	Caracterización $[M+H]^+$
410		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({5-[(dimethylamino)methyl]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida	B	Calc.: 447 Encontrado: 447
411		5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(pirrolidin-1-ylmethyl)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida	A	Calc.: 473 Encontrado: 473

Ejemplo 412

5 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



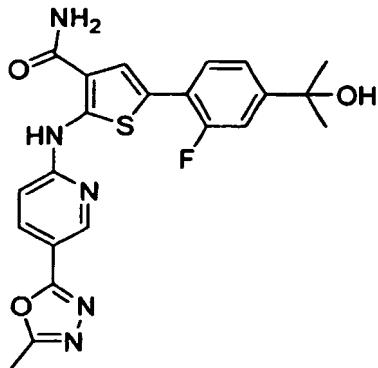
Etapa 1: N'-Acetil-6-cloronicotinohidrazida

Se añadieron cloruro de 6-cloronicotinoilo (500 mg, 2,84 mmol) y acetohidrazida (232 mg, 3,12 mmol) a dimetilformamida (14,2 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se concentró ligeramente al vacío y se diluyó en acetonitrilo. Esta mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 %/agua + modificador de TFA al 0,05 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron y se hicieron base libre usando resina de bicarbonato para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 10,58 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 1,91 (s, 3H).

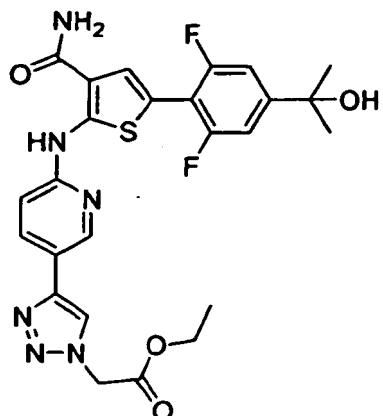
**10 Etapa 2: 2-Cloro-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina**

Se recogieron N'-acetil-6-cloronicotinohidrazida (95 mg, 0,45 mmol) y 2,2-dióxido de 3,3,3-trietil-1-(metoxicarbonil)diazatian-3-ilo-1-uro (159 mg, 0,67 mmol) en tetrahidrofurano (4,5 ml) y se calentaron en un microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

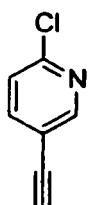
RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 8,96 (d, 1 H), 8,37 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 2,59 (s, 1H).

**Etapa 3: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (90 mg, 0,31 mmol) y 2-cloro-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina (60 mg, 0,31 mmol) como materiales de partida. RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,42 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 5,18 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,43 (s, 6H). Calc. para C₂₂H₂₁FN₅O₃S [M+H]⁺: 454, Encontrado: 454.

Ejemplo 413

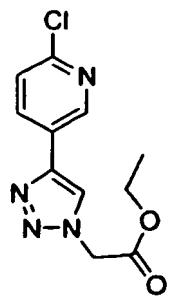
{4-[6-({3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetato de etilo



5

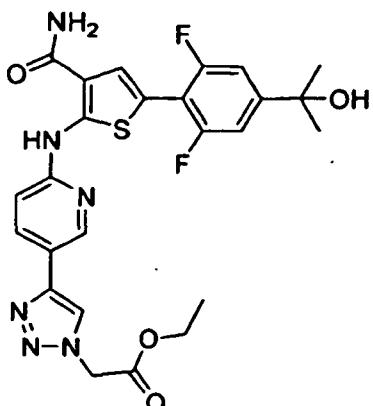
Etapa 1: 2-Chloro-5-ethynylpiridina

Se recogió 2-cloro-5-trimetilsilaniletinil-piridina (1,00 g, 4,77 mmol) en THF (23,8 ml), en una atmósfera de argón a 0 °C. Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (5,72 ml de 1,0 M en THF, 5,72 mmol) durante 5 minutos. Despues, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-65 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para C₇H₅ClN [M+H]⁺: 138, Encontrado: 138.



15 **Etapa 2: [4-(6-Chloropiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetato de etilo**

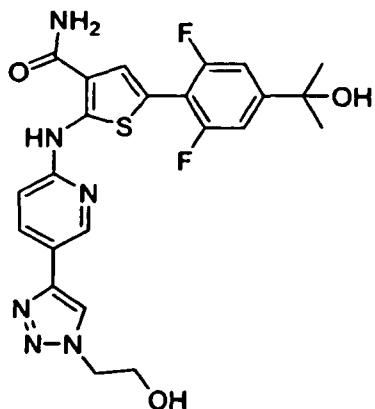
Se recogieron 2-cloro-5-ethynylpiridina (100 mg, 0,73 mmol) y etilazidoacetato (0,41 ml, 0,73 mmol) en agua (1,5 ml) y 2-metilpropan-2-ol (1,5 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron secuencialmente soluciones acuosas de sulfato de cobre (II) pentahidratado (9,08 mg, 0,036 mmol) en 1 ml de agua y L-ascorbato sódico (28,8 mg, 0,145 mmol) en 1 ml de agua y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Despues, la reacción se detuvo con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-65 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para C₁₁H₁₂ClN₄O₂ [M+H]⁺: 267, Encontrado: 267.



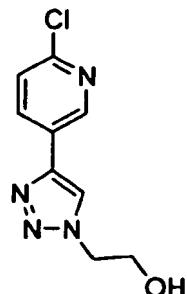
Etapa 3: {4-[6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetato de etilo

- 5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y etil [4-(6-cloropiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il] acetato (128 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.
Calc. para $C_{25}H_{25}F_2N_6O_4S$ [M+H]⁺: 543, Encontrado: 543,

Ejemplo 414



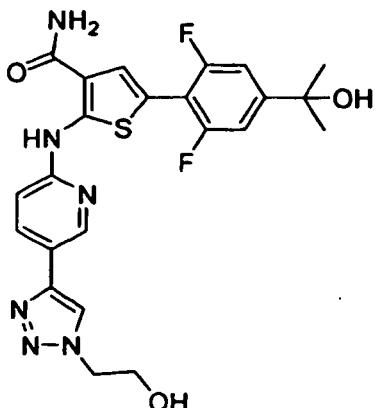
- 10 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-(5-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 2-[4-(6-Chloropiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]etanol

- 15 Se recogió [4-(6-cloropiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetato de etilo (150 mg, 0,56 mmol) (Ejemplo 413, Etapa 2) en THF (2,8 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,7 ml de 1,0 M en hexanos, 1,7 mmol) durante 15 minutos y la reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 horas. Despues, la mezcla se inactivó con tartarato de sodio y potasio acuoso saturado, y se agitó durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora, después de lo cual, el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto

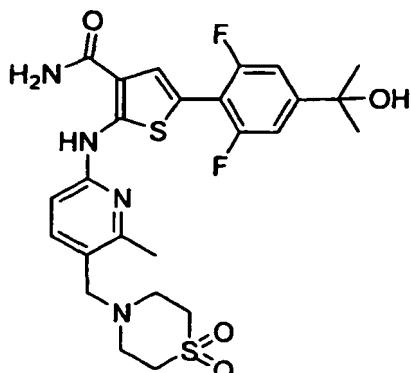
resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-5 %/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_9H_{10}ClN_4O$ [M+H]⁺: 225, Encontrado: 225.



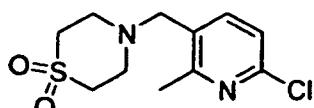
5 Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({5-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (100 mg, 0,32 mmol) y 2-[4-(6-cloropiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]etanol (72 mg, 0,32 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{23}H_{23}F_2N_6O_3S$ [M+H]⁺: 501, Encontrado: 501.

10 **Ejemplo 415**

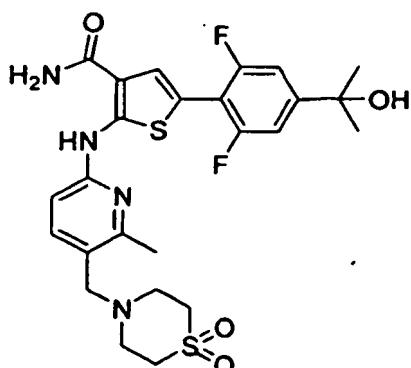


5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({5-[1-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-6-metilpiridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida



15 Etapa 1: 1,1-Díoxido de 4-[(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil]tiomorfolina

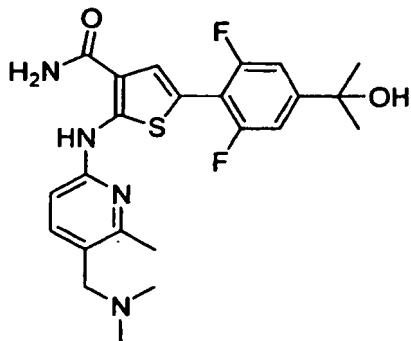
Procedimiento A: Se recogieron 6-cloro-2-metilnicotinaldehído (500 mg, 3,2 mmol) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (434 mg, 3,2 mmol) en dicloroetano (13 ml) y la reacción se envejeció durante 1 hora. Después, se añadió triacetoxiborhidruro sódico (1,0 g, 4,8 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se diluyó con diclorometano y bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en acetona, agua y DMSO, y se purificó por HPLC de fase inversa (acetona al 10-100 %/agua + modificador de TFA al 0,05 %) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 7,71 (d, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 3,09 (t, 4 H), 2,86 (t, 4H), 2,46 (s, 3H).



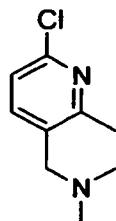
Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-6-metil-piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y 1,1-diÓxido de 4-[(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil]tiomorfolina (132 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.
 RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,03 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,86 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,43 (s, 6H). Calc. para C₂₅H₂₉F₂N₄O₄S₂ [M+H]⁺: 551, Encontrado: 551.

10 **Ejemplo 416**

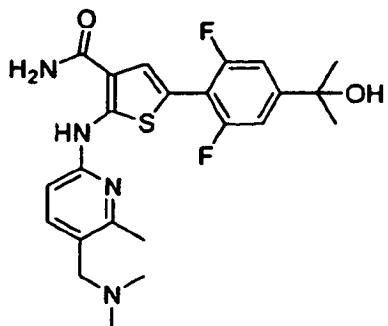


5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]metil]-6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



15 Etapa 1: 1-(6-Chloro-2-metilpiridin-3-il)-N,N-dimetilmelanamina

Procedimiento B: Se recogieron 6-cloro-2-metilnicotinaldehido (200 mg, 1,29 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (105 mg, 1,29 mmol) up en dicloroetano (5 ml) y trietilamina (0,18 ml, 1,29 mmol) y la reacción se envejeció durante 1 hora. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (410 mg, 1,93 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título. Calc. para C₉H₁₄ClN₂ [M+H]⁺: 185, Encontrado: 185.



Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]metil)-6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y 1-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-N,N-dimetilmelanamina (89 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₂₅H₂₇F₂N₄O₄S [M+H]⁺: 461, Encontrado: 461.

Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

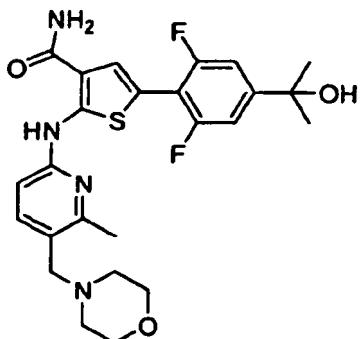
10

TABLA 40

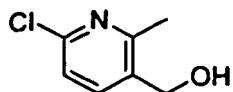
Procedimiento A: Usando procedimientos descritos en el Ejemplo 415				
Procedimiento B: Usando procedimientos descritos en el Ejemplo 416				
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Procedimiento	Caracterización [M+H] ⁺
417	<p>The structure is identical to the one shown at the top of the page, featuring a thiophene ring substituted with a 2,6-difluorophenyl group and a 2-amino-6-methylpyridine-3-carboxamide side chain.</p>	5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]metil)-6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	A	Calc. 519, encontrado 519
418	<p>The structure is similar to Example 417, but the 2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl group on the pyridine ring is replaced by a 3-hydroxiazetidin-1-ylmethyl group.</p>	5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(3-hidroxiazetidin-1-il)metil]-6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	B	Calc. 489, encontrado 489

(Continuación)

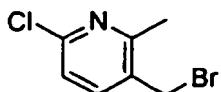
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Procedimiento	Caracterización [M+H] ⁺
419		2-((5-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-6-metilpiridin-2-il)amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	B	Calc. 509, encontrado 509
420		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((5-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-6-metilpiridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	B	Calc. 523, encontrado 523

Ejemplo 421

5 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-metil-5-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: (6-Chloro-2-metilpiridin-3-il)metanol**

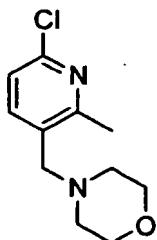
Se añadió borohidruro sódico (0,73 g, 19,28 mmol) a una solución de 6-cloro-2-metilnicotinaldehído (1,5 g, 9,64 mmol) en metanol (38,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, después se inactivó con agua y bicarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. Calc. para C₇H₉ClNO [M+H]⁺: 158, Encontrado: 158.



Etapa 2: 3-(Bromometil)-6-cloro-2-metilpiridina

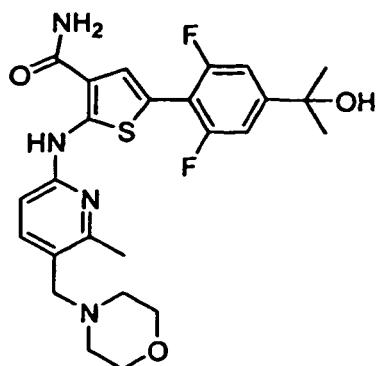
Se recogió (6-cloro-2-metilpiridin-3-il)metanol (500 mg, 3,17 mmol) en diclorometano (9,1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (0,6 ml, 6,35 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se detuvo mediante adición lenta de bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de carbonato sódico sólido para obtener pH > 7. La mezcla se extrajo con diclorometano dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-40 % en hexano) para producir el compuesto del título.

10 Calc. para $C_7H_8BrClN [M+H]^+$: 220, Encontrado: 220.



Etapa 3: 4-[(6-Cloro-2-metilpiridin-3-il)metil] morfolina

Se recogió 3-(bromometil)-6-cloro-2-metilpiridina (500 mg, 2,27 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) y se añadieron morfolina (257 μ l, 2,95 mmol) y DIEA (594 μ l, 3,40 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 % (p/ NH₃ 2 M)/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
 Calc. para C₁₁H₁₆CIN₂O [M+H]⁺ 227, encontrado 227.



20 Etapa 4: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

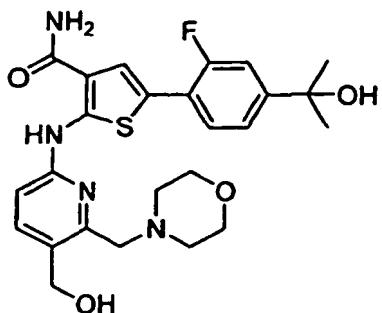
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-[(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil]morfolina (90 mg, 0,40 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (130 mg, 0,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

25 Calc. para $C_{25}H_{29}F_2N_4O_3S [M+H]^+$ 503, encontrado 503.

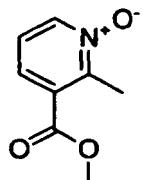
Se preparó un ejemplo adicional por procedimientos similares a los descritos anteriormente y se ilustra en la siguiente tabla.

TABLA 41

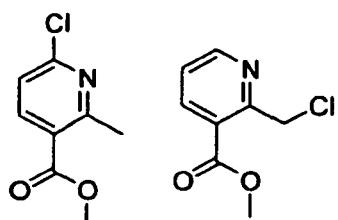
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Caracterización
422		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 489, encontrado 489

Ejemplo 423

- 5 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(hidroximetil)-6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

Etapa 1. 2-Metilpiridin-3-carboxilato de metilo, 1-óxido

- 10 Se recogió 2-metilpiridin-3-carboxilato de metilo (10 g, 66,2 mmol) en DCM (140 ml) y se añadió mCPBA (16,31 g, 72,8 mmol). La mezcla resultante se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una noche y después se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-20 %-EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. RMN ¹ (600 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (dd, J = 4,8 y 1,8 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J = 8,4 y 1,8 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,4 y 4,8 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,79 (s, 3 H).

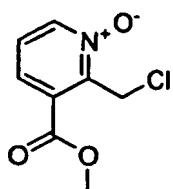


Etapa 2. 6-Cloro-2-metilpiridin-3-carboxilato de metilo y 2-(clorometil)piridin-3-carboxilato de metilo

Se recogió 2-metilpiridin-3-carboxilato de metilo, 1-óxido (2,93 g, 17,53 mmol) en POCl_3 (17 ml, 182 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. La solución acuosa resultante se neutralizó con Na_2CO_3 sólido y los productos se extrajeron en EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío.

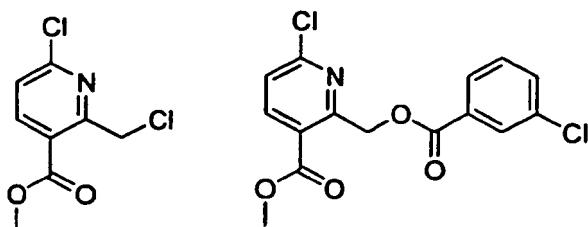
5 La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 2-30 %-hexanos) dio 6-cloro-2-metilpiridin-3-carboxilato de metilo, en forma de un aceite de color amarillo pálido (A) y 2-(clorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (B) en forma de un aceite de color naranja. A -RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 2,79 (s, 3 H). B -RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (dd, $J = 5,4$ y 1,8 Hz, 1 H), 8,26 (dd, $J = 7,8$ y 1,8 Hz, 1 H), 7,34 (dd, $J = 7,8$ y 5,4 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,79 (s, 3 H).

10

Etapa 3. 2-(clorometil)piridin-3-carboxilato de metilo, 1-óxido

Se recogió 2-(clorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (4,45 g, 23,98 mmol) en DCM (50 ml) y se añadió mCPBA (5,91 g, 26,4 mmol). La solución resultante se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una noche y después se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-20 %- EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H).

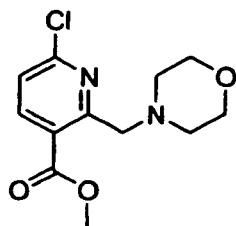
15

Etapa 4. 6-Cloro-2-(clorometil)piridin-3-carboxilato de metilo y 6-cloro-2-({[(3-clorofenil)carbonil]oxi}metil)piridin-3-carboxilato de metilo

20

Se recogió 2-(clorometil)piridin-3-carboxilato de metilo, 1-óxido (17,85 g, 89 mmol) en POCl_3 (80 ml, 858 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. El precipitado de color beige resultante se recogió por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 2-20 %-hexanos) para dar 6-cloro-2-(clorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (A) en forma de un sólido de color blanco y 6-cloro-2-({[(3-clorofenil)carbonil]oxi}metil)piridin-3-carboxilato de metilo (B) en forma de un sólido de color amarillo. A - Calc. para $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}]^+$: 220, 222, Encontrado: 220, 222, B - Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}]^+$: 340, 342, Encontrado: 340, 342.

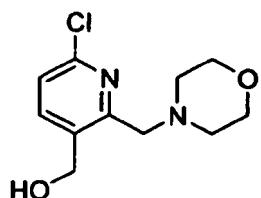
25

Etapa 5. 6-Cloro-2-(morpholin-4-ilmetil)piridin-3-carboxilato de metilo

30

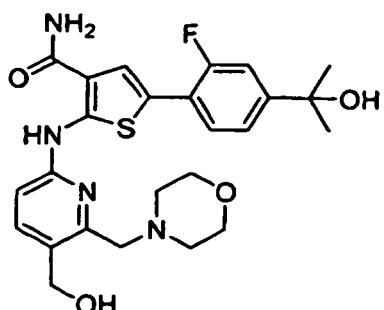
Se recogieron 6-cloro-2-(clorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 6,82 mmol) y carbonato potásico (1,13 g, 8,18 mmol) en DMF (13 ml) y se añadió morfolina (0,59 ml, 6,82 mmol). Después, la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que se añadió agua y los productos se extrajeron en EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.

Calc. para $C_{12}H_{16}ClN_2O_3 [M+H]^+$: 271, 273, Encontrado: 271, 273.



Etapa 6. [6-Chloro-2-(morpholin-4-ylmethyl)piridin-3-il]metanol

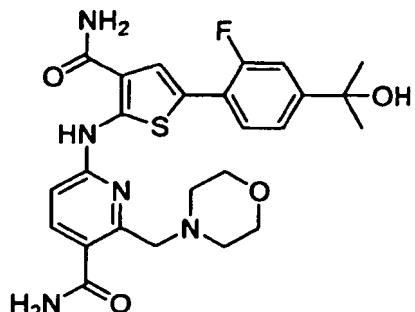
- 5 Se recogió 6-cloro-2-(morpholin-4-ylmethyl)piridin-3-carboxilato de metilo (0,5 g, 1,847 mmol) en THF (9 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota LiAlH₄, 2 M en THF (1,847 ml, 3,69 mmol) y la mezcla resultante se mantuvo a 0 °C durante 5 horas. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado y los productos se extrajeron en EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 12-100 %-hexanos seguido de MeOH al 0-10 %-EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 10 Calc. para $C_{11}H_{16}ClN_2O_2 [M+H]^+$: 243, 245, Encontrado: 243, 245.



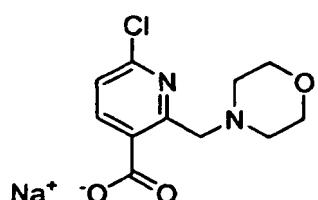
Etapa 7. 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(hidroximetil)-6-(morpholin-4-ylmethyl)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando [6-cloro-2-(morpholin-4-ylmethyl)piridin-3-il]metanol (66,0 mg, 0,27 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (80 mg, 0,27 mmol) como materiales de partida.
- Calc. para $C_{25}H_{30}FN_4O_4S [M+H]^+$: 501, Encontrado: 501.

Ejemplo 424



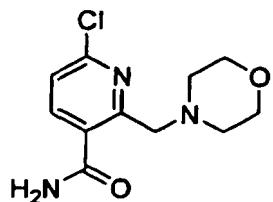
- 20 6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-2-(morpholin-4-ylmethyl)nicotinamida



Etapa 1. 6-Cloro-2-(morpholin-4-ilmetil)piridin-3-carboxamida

Se recogió 6-cloro-2-(morpholin-4-ilmetil)piridin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 423, Etapa 5) (1 g, 3,69 mmol) en THF (8 ml) y se añadió hidróxido sódico 2 N (1,85 ml, 3,69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Calc. para $C_{11}H_{14}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$: 257, 259, Encontrado: 257, 259.

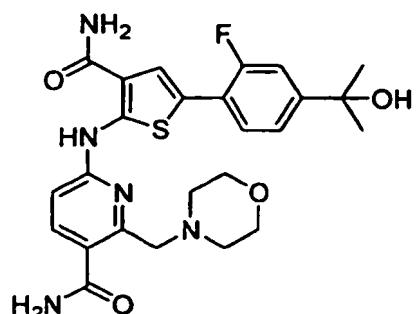
5

**Etapa 2. 6-Cloro-2-(morpholin-4-ilmetil)piridin-3-carboxamida**

Se agitaron 6-cloro-2-(morpholin-4-ilmetil)piridin-3-carboxilato de sodio (0,3 g, 1,077 mmol), EDC (0,619 g, 3,23 mmol), HOBr (0,495 g, 3,23 mmol), cloruro de amonio (0,173 g, 3,23 mmol) y DIPEA (1,128 ml, 6,46 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Despues se añadieron más cantidades de EDC (0,619 g, 3,23 mmol), HOBr (0,495 g, 3,23 mmol), cloruro de amonio (0,173 g, 3,23 mmol) y DIPEA (1,128 ml, 6,46 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y los productos se extrajeron en EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Calc. para $C_{11}H_{15}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$: 256, 258, Encontrado: 256, 258.

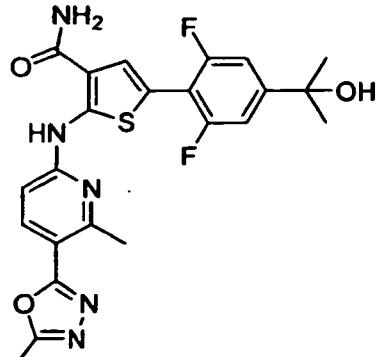
10

15

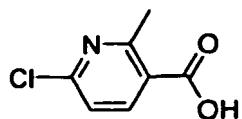
**Etapa 3. 6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino-2-(morpholin-4-ilmetil)nicotinamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 6-cloro-2-(morpholin-4-ilmetil)piridin-3-carboxamida (87 mg, 0,34 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (100 mg, 0,34 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{25}H_{29}FN_5O_4S$ $[M+H]^+$: 514, Encontrado: 514.

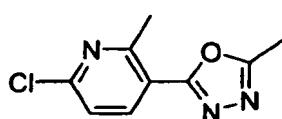
20

Ejemplo 425

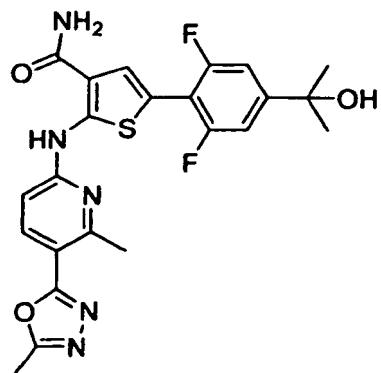
25 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

Etapa 1: Ácido 6-cloro-2-metilnicotínico

Se recogió 6-cloro-2-metilnicotinato de metilo (Ejemplo 423, Etapa 2) (900 mg, 4,85 mmol) en 2-metil-propan-2-ol (48,5 ml) y metanol (48,5 ml), y se añadió hidróxido potásico acuoso 1 molar (24,2 ml, 24,2 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota ácido clorhídrico (1 M en agua, 24,2 ml, 24,2 mmol). Después, la solución se concentró a presión reducida hasta que proporcionó un sólido de color blanco, que se recogió en metanol y se concentró a presión reducida. Se añadieron agua y acetato de etilo, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ (8,18 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 2,68 (s, 3H).

Etapa 2: 6-Cloro-2-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina

Se pusieron ácido 6-cloro-2-metilnicotínico (200 mg, 1,2 mmol), acetohidrazida (95 mg, 1,3 mmol), trifenilfosfina sólida soportada en poliestireno (carga de 1,88 mmol/g, 1,94 g, 3,5 mmol) en un vial para microondas. Se añadieron acetonitrilo seco (16,7 ml), seguido de tricloroacetonitrilo (0,23 ml, 2,33 mmol) y el vial se calentó en un microondas a 150 °C durante 20 minutos. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtro se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 8,25 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 2,78 (s, 3H).

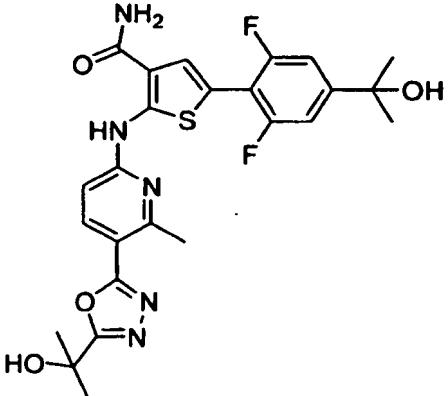
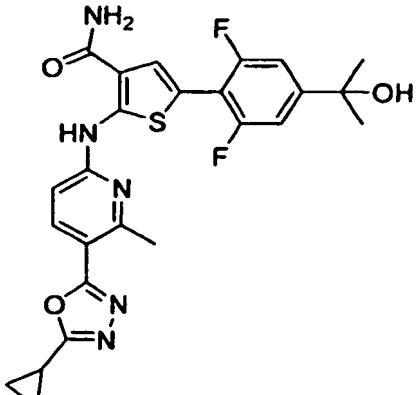
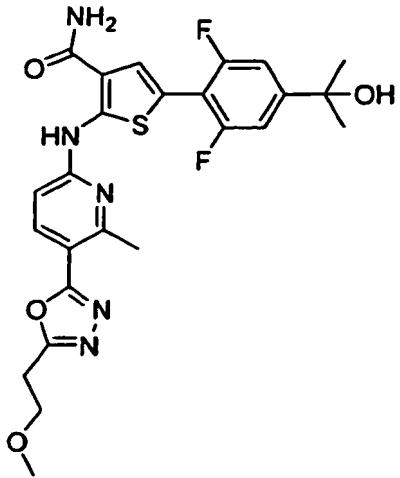
20 Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y 6-cloro-2-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina (101 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.

25 RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,4 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (, 2H), 7,13 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,43 (s, 6H). Calc. para C₂₃H₂₂F₂N₅O₃S [M+H]⁺: 486, Encontrado: 486.

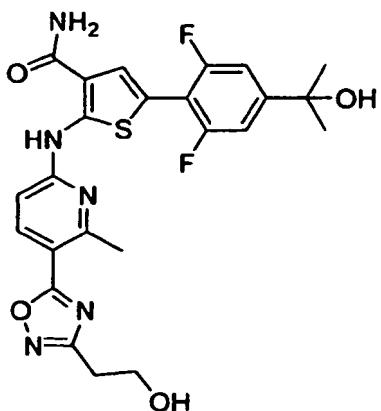
Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos anteriormente y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 42

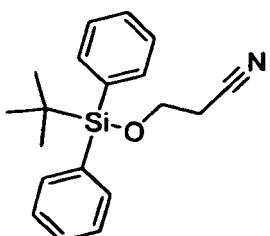
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Caracterización [M+H] ⁺
426		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({5-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-metilpiridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 530, encontrado 530
427		2-{{5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-metilpiridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 512, encontrado 512
428		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({5-[5-(2-metoxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-metilpiridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 530, encontrado 530

(Continuación)

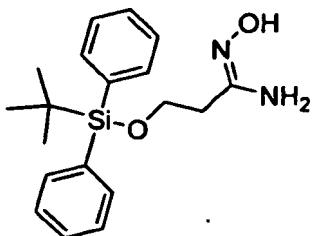
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Caracterización [M+H] ⁺
429		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-metil-5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 540, encontrado 540

Ejemplo 430

- 5 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((5-[3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-metilpiridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida

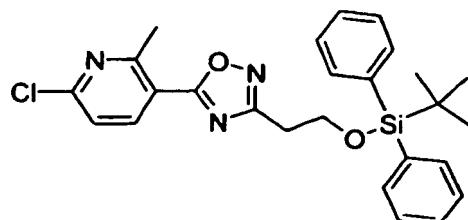
**Etapa 1: 3-{{[tert-Butyl(difenil)silil]oxi}propanonitrilo}**

- 10 A una solución de 3-hidroxipropanonitrilo (1 g, 14,1 mmol), dimetilaminopiridina (0,34 g, 2,8 mmol) y trietilamina (2,9 ml, 21 mmol) en tetrahidrofurano (38 ml) se le añadió terc-butil(chloro)difenilsilano (4,3 ml, 16,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión de color blanco resultante se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (silice, acetato de etilo al 0-17 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título.
- 15 RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 7,65 (dd, 4H), 7,43 (dt, 2H), 7,40 (d, 4H), 3,82 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,10 (s, 9H).



Etapa 2: (1Z)-3-((tert-butyl(diphenyl)silyl)oxy)-N'-hidroxipropanimidamida

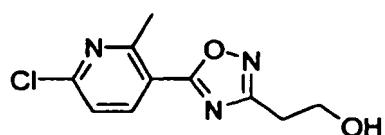
5 A una solución de 3-((tert-butyl(diphenyl)silyl)oxy)propanonitrilo (4,4 g, 14,2 mmol) en metanol (40 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (8,9 g, 128 mmol) y bicarbonato sódico (11,9 g, 142 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó, se añadió agua y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_{19}H_{27}N_2O_2Si$ [M+H]⁺: 343, Encontrado: 343



10

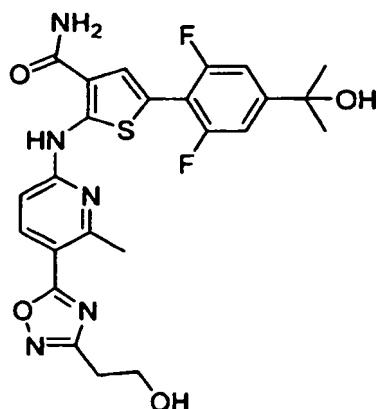
Etapa 3: 3-[3-(2-((tert-butyl(diphenyl)silyl)oxy)ethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-cloro-2-metilpiridina

15 Se recogieron ácido 6-cloro-2-metilnicotínico (Ejemplo 425, Etapa 1) (150 mg, 0,87 mmol) tricloroacetonitrilo (0,13 ml, 1,31 mmol) y trifenilfosfina sólida soportada en poliestireno (1,88 mmol/g, 1,5 g, 2,62 mmol) en tetrahidrofurano (10,9 ml). La mezcla se calentó en el microondas a 100 °C durante 5 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron (1Z)-3-((tert-butyl(diphenyl)silyl)oxy)-N'-hidroxipropanimidamida (329 mg, 0,96 mmol), THF (5 ml), y N-etyl-N-isopropilpropan-2-amino (0,15 ml, 0,87 mmol). La mezcla resultante se calentó en el microondas a 150 °C durante 15 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-35 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 8,38 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 7,37 (m, 4H), 4,06 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 9H).



Etapa 4: 2-[5-(6-Cloro-2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etanol

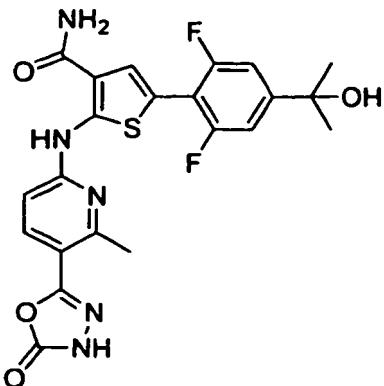
25 Se recogió 3-[3-(2-((tert-butyl(diphenyl)silyl)oxy)ethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-cloro-2-metilpiridina (210 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (2,2 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,44 ml de 1,0 M en THF, 0,44 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 8,41 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,83 (t, 1H), 3,80 (c, 2 H), 2,92 (t, 2H), 2,81 (s, 3H).



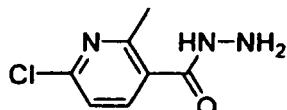
Etapa 5: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-[3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-metilpiridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (51 mg, 0,17 mmol) y 2-[5-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il] etanol (40 mg, 0,17 mmol) como materiales de partida.
 RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSI): δ 12,48 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,82 (t, 1H), 3,80 (c, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,43 (s, 6H). Calc. para C₂₄H₂₄F₂N₅O₄S [M+H]⁺: 516, Encontrado: 516.

10 **Ejemplo 431**



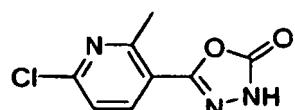
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-metil-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



15 **Etapa 1: 6-Chloro-2-metilnicotinohidrazida**

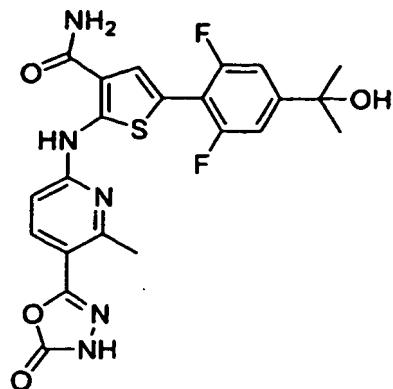
Se recogió ácido 6-cloro-2-metilnicotínico (Ejemplo 425, Etapa 1) (480 mg, 2,59 mmol) en etanol (5,2 ml). Se añadió hidrazina (0,8 ml, 12,93 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. Después, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-3 % en acetato de etilo) para producir el compuesto del título.

20 Calc. para C₇H₉ClN₃O [M+H]⁺: 186, Encontrado: 186.

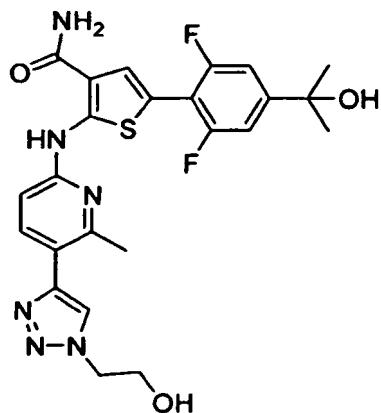


Etapa 2: 5-(6-Cloro-2-metilpiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

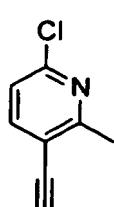
Se recogieron 6-cloro-2-metilnicotinohidrazida (60 mg, 0,32 mmol) y 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol) (58 mg, 0,36 mmol) en dimetilformamida (1,6 ml). La reacción se calentó durante una noche a 60 °C. Después, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_8H_7ClN_3O_2 [M+H]^+$: 212, Encontrado: 212.

**Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-metil-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y 5-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (101 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida. RMN 1H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,36 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 5,30 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,43 (s, 6H). Calc. para $C_{22}H_{20}F_2N_5O_4S [M+H]^+$: 488 Encontrado: 488.

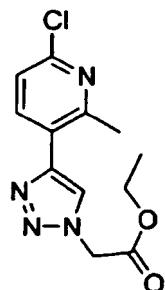
Ejemplo 432

15
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-6-metilpiridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: 6-Chloro-3-ethynyl-2-metilpiridina**

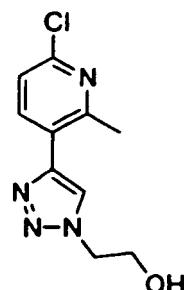
Una solución 4,37 M de metóxido sódico se preparó disolviendo metal de sodio (2,10 g, 91,4 mmol) en metanol seco (20 ml). En un matraz separado, se recogió reactivo de Bestmann (2,11 ml, 13,5 mmol) en THF (44,3 ml) y se enfrió a

- 78 °C. La solución de metóxido sódico (3,09 ml, 13,50 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota una solución de 6-cloro-2-metilnicotinaldehído (1,00 g, 6,43 mmol) en THF (20 ml) a la reacción durante 30 minutos, la reacción se dejó calentar lentamente a -10 °C y se mantuvo a -10 °C durante 90 minutos. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.
 Calc. para C_8H_7ClN [M+H]⁺: 152, Encontrado: 152.



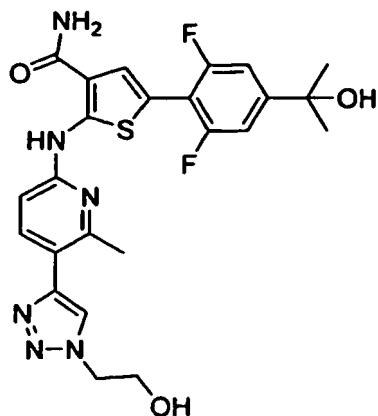
10 Etapa 2: [4-(6-Cloro-2-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetato de etilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 413, Etapa 2, usando 6-cloro-3-etinil-2-metilpiridina (250 mg, 1,65 mmol) y etilazidoacetato (0,93 ml, 1,65 mmol) como materiales de partida.
 Calc. para $C_{12}H_{14}ClN_4O_2$ [M+H]⁺: 281, Encontrado: 281.



15 Etapa 3: 2-[4-(6-Cloro-2-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]etanol

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 414, Etapa 1, usando [4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il] acetato de etilo (200 mg, 0,71 mmol) como material de partida. Calc. para $C_{10}H_{12}ClN_4O$ [M+H]⁺: 239, Encontrado: 239.

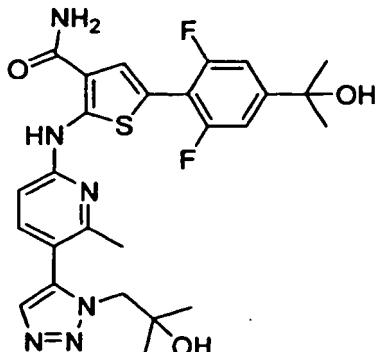


20 Etapa 4: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-(5-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-6-metilpiridin-2-il)-amino)tiofeno-3-carboxamida

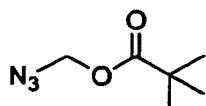
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiopheno-3-carboxamida (100 mg, 0,32 mmol) y

2-[4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]etanol (76 mg, 0,32 mmol) como materiales de partida.
Calc. para $C_{24}H_{25}F_2N_6O_3S$ [M+H]⁺: 515, Encontrado: 515.

Ejemplo 433

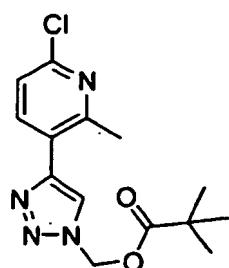


- 5 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletílico)fenil]-2-((5-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]-6-metilpiridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida



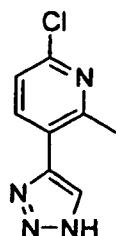
Etapa 1: Pivalato de azidometilo

- 10 Se recogieron pivalato de clorometilo (1,93 ml, 12,9 mmol) y azida sódica (1,27 g, 19,3 mmol) en agua (52 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO): δ 5,12 (s, 2 H), 1,23 (s, 9 H).



- 15 **Etapa 2: Pivalato de [4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metilo**

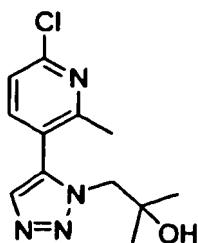
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 413 Etapa 2, usando 6-cloro-3-etinil-2-metilpiridina (Ejemplo 432, Etapa 1) (315 mg, 2,08 mmol) y pivalato de azidometilo (327 mg, 2,08 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{14}H_{18}ClN_4O_2$ [M+H]⁺: 309, Encontrado: 309.



- 20 **Etapa 3: 6-Cloro-2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina**

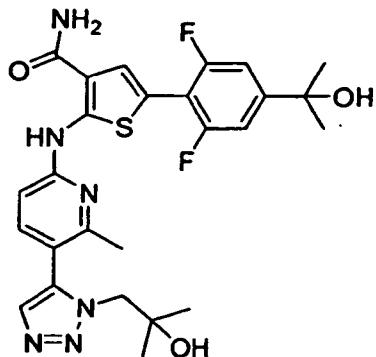
Se recogió pivalato de [4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metilo (350 mg, 0,96 mmol) en metanol (3,9

ml) a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido sódico acuoso (1,0M, 4,8 ml, 4,8 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas. Después, la reacción se extrajo tres veces con éter dietílico. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua. Las fases acuosas combinadas se ajustaron a pH 7,0 mediante adición gota a gota de ácido clorhídrico acuoso 6 M. La mezcla neutralizada se saturó con cloruro sódico sólido y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_8H_6ClN_4$ [M+H]⁺: 195, Encontrado: 195.



Etapa 4: 1-[5-(6-Chloro-2-methylpyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-2-methylpropan-2-ol

Se recogieron 6-cloro-2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)piridina (131 mg, 0,68 mmol) y 1,2-epoxi-2-metilpropano (65 ml, 0,71 mmol) en DMF (2,7 ml). Se añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (114 mg, 1,01 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante siete horas. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se concentró, se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 %/agua con modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %). Las fracciones apropiadas se neutralizaron con bicarbonato sódico acuoso y se extrajeron dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_{12}H_{16}ClN_4O$ [M+H]⁺: 267, Encontrado: 267.

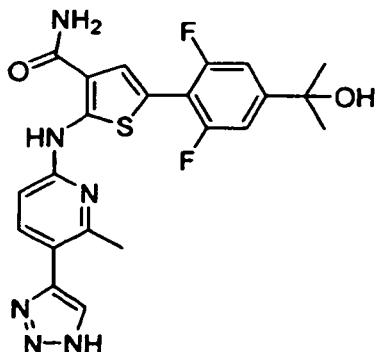


Etapa 5: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]-6-metilpiridin-2-yl)amino]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (70 mg, 0,22 mmol) y 1-[5-(6-cloro-2-metilpiridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-2-metilpropan-2-ol (60 mg, 0,22 mmol) como materiales de partida.

Calc. para $C_{26}H_{29}F_2N_6O_3S$ [M+H]⁺: 543, Encontrado: 543.

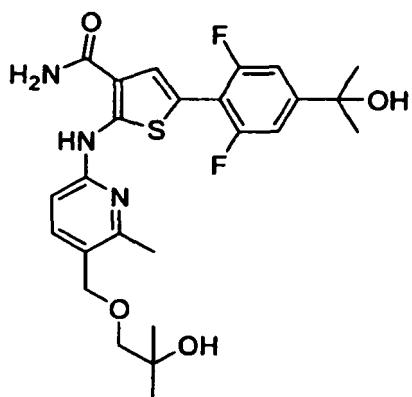
Ejemplo 434



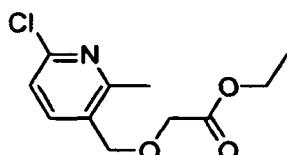
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-metil-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (60 mg, 0,19 mmol) y 6-cloro-2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina (Ejemplo 433, Etapa 3) (59 mg, 0,19 mmol) como materiales de partida. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 471, Encontrado: 471.

Ejemplo 435

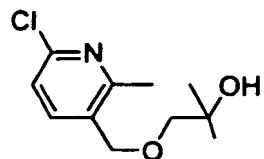


10 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]-6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



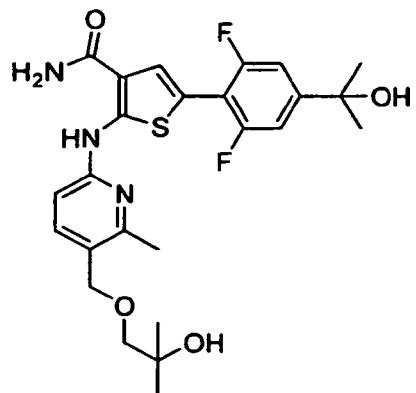
Etapa 1: [(6-Chloro-2-metilpiridin-3-il)metoxi]acetato de etilo

Se suspendió hidruro sódico (266 mg de 60 %, 6,66 mol) en tetrahidrofurano (14,8 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió (6-cloro-2-metilpiridin-3-il)metanol (Ejemplo 421, Etapa 1) (350 mg, 2,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se añadió bromoacetato de etilo (0,25 ml, 2,22 mmol) y la solución se calentó a 50 °C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título.. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClNO}_3 [\text{M}+\text{H}]^+$: 244, Encontrado: 244.



Etapa 2: 1-[(6-Chloro-2-methylpyridin-3-yl)methoxy]-2-methylpropan-2-ol

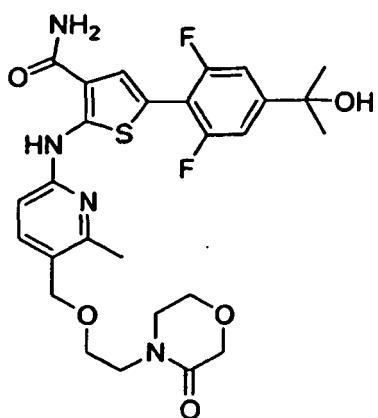
Una solución de [(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)metoxi]acetato de etilo (500 mg, 2,05 mmol) se recogió en tetrahidrofurano (10,3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,1 ml de 3 M en éter dietílico, 6,2 mmol) y la reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 minutos. Después, se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-70 % en hexano). Después, este material se recogió en tetrahidrofurano (10,3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,1 ml de 3 M en éter dietílico, 6,2 mmol) y la reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 minutos. Después, se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. Calc. para C₁₁H₁₇ClNO₂ [M+H]⁺: 230, Encontrado: 230.



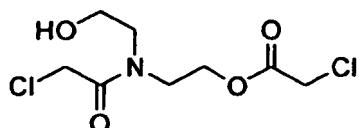
15 Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((5-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]-6-metilpiridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y 1-[(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)metoxi]-2-metilpropan-2-ol (110 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida. RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,05 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,06 (s, 2H, 1,42 (s, 6H), 1,07 (s, 6H). Calc. para C₂₅H₃₀F₂N₃O₄S [M+H]⁺: 506, Encontrado: 506.

Ejemplo 436

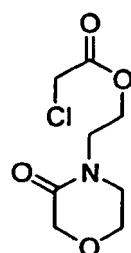


5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-metil-5-{[2-(3-oxomorfolin-4-il)etoxi]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



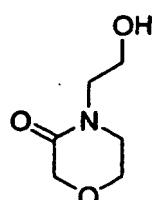
Etapa 1: Cloroacetato de 2-[(cloroacetilo)(2-hidroxietil)amino]etilo

- 5 Se añadió trietilamina (1045 g, 10,35 mol) a una solución de dietanolamina (542,5 g, 5,17 mol) en THF (10 l). La mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (1165,5 g, 10,32 mol) con agitación, seguido de la adición de THF (7 l). La solución resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche, seguido de mantenimiento de la temperatura a 15 °C durante 12 horas más. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con diclorometano, se lavó cinco veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.
- 10



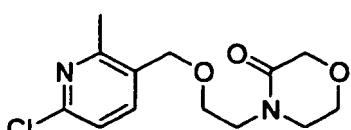
Etapa 2: Cloroacetato de 2-(3-oxomorfolin-4-il)etilo

- 15 Una solución de 2-cloroacetato de 2-(2-cloro-N-(2-hidroxietil)acetamido)etilo (269 g, 1,05 mol) en tetrahidrofurano (250 ml) se añadió gota a gota a una suspensión enfriada (5 °C) de hidruro sódico (50,4 g, 2,10 mol) en tetrahidrofurano (250 ml). Después, a la mezcla se le añadió tetrahidrofurano (3 l). La mezcla resultante se dejó reaccionar durante una noche mientras se mantenía la temperatura a 15 °C. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con diclorometano, se lavó una vez con 500 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.



20 **Etapa 3: 4-(2-Hidroxietil)morfolin-3-ona**

- Una solución de 2-cloroacetato de 2-(3-oxomorfolino)etilo (400 g, 1,81 mol) en metanol (2 l) se añadió gota a gota una solución enfriada (15 °C) de hidróxido potásico (203 g, 3,62 mol) en metanol (10 l). A esto le siguió la adición de metanol (3 l). La solución resultante se dejó reaccionar durante una noche mientras la temperatura se mantenía a temperatura ambiente. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en 1 l de diclorometano, se lavó con 250 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó por destilación a presión reducida (0,08 mm de Hg), recogiendo la fracción, que se llevó a 140 °C para proporcionar el compuesto del título. Calc. para C₆H₁₂NO₃ [M+H]⁺: 146, Encontrado: 146.

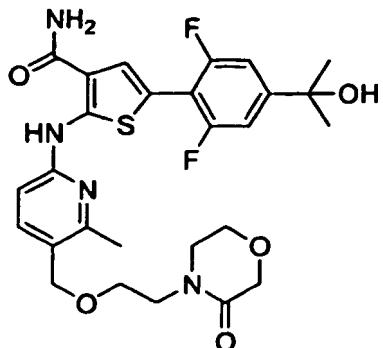


Etapa 4: 4-[(6-Cloro-2-metilpiridin-3-il)metoxi]etil)morfolin-3-ona

- 30 Se suspendió hidruro sódico (190 mg de a 60 %, 4,76 mmol) en THF (12,2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió 4-(2-hidroxietil)morfolin-3-ona (230 mg, 1,59 mmol) y la suspensión se agitó durante treinta minutos a 0 °C. Se añadió 3-(bromometil)-6-cloro-2-metilpiridina (Ejemplo 421, Etapa 2) (350 mg, 1,59 mmol) y la solución se calentó a 50 °C

durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se acidificó usando ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-2 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

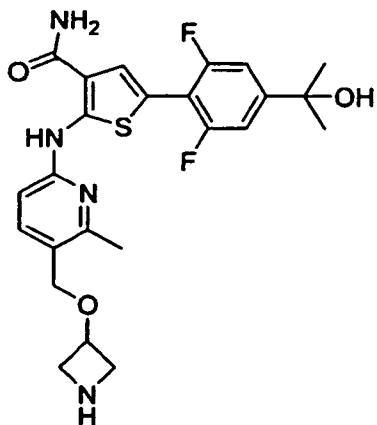
- 5 RMN ^1H (600 MHz, d6-DMSO): δ 7,70 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,40 (s, 3H).



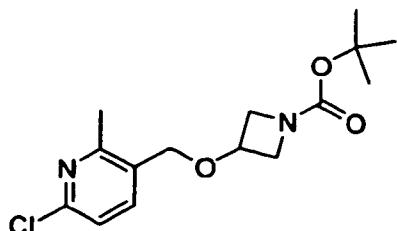
Etapa 5: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[6-metil-5-{[2-(3-oxomorfolin-4-il)etoxi]metil}piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida

- 10 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y 4-{2-[6-cloro-2-metilpiridin-3-il]metoxi}etil)morfolin-3-ona (137 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.
RMN ^1H (600 MHz, d6 DMSO): δ 12,06 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,43 (s, 6H). Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 561, Encontrado: 561,
- 15

Ejemplo 437



2-((5-((Azetidin-3-iloxy)methyl)-6-methylpyridin-2-yl)amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



20

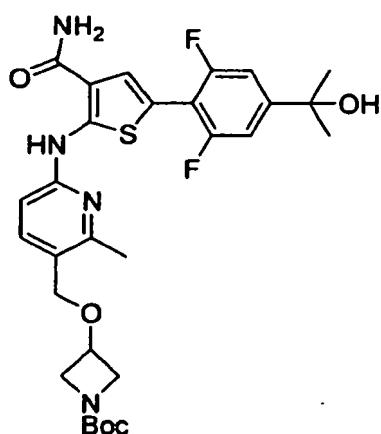
Etapa 1: 3-[(6-Chloro-2-methylpyridin-3-yl)methoxy]azetidin-1-carboxilate de terc-butilo

Se suspendió hidruro sódico (170 mg de 60 %, 4,26 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió

3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (246 mg, 1,420 mmol) y la suspensión se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se añadió 3-(bromometil)-6-cloro-2-metilpiridina (Ejemplo 421, Etapa 2) (313 mg, 1,420 mmol) y la solución se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-2 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

5

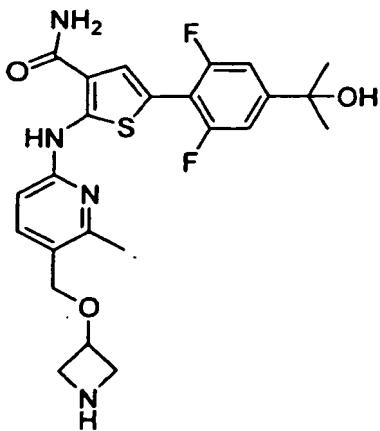
RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 7,75 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).



10 Etapa 2: 3-[{6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-2-metilpiridin-3-il]metoxi}azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

15

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y 3-[{6-cloro-2-metilpiridin-3-il)metoxi}azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.



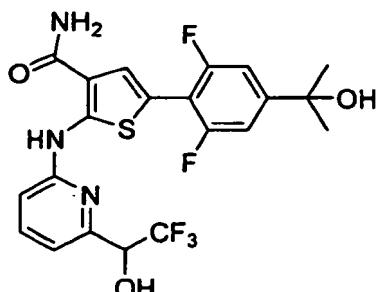
Etapa 3: 2-({5-[(Azetidin-3-iloxy)methyl]-6-metilpiridin-2-il}amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

20

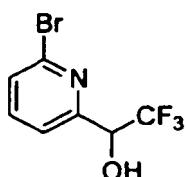
Se suspendió 3-[{6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-2-metilpiridin-3-il]metoxi} azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (146 mg, 0,248 mmol) en acetonitrilo (4 ml). Se añadió ácido clorhídrico acuoso (3,7 ml de 1 N, 3,7 mmol) y la reacción se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una noche. Despues, se calentó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con hidróxido sódico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

25

RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 1,426 (s, 6H). Calc. para C₂H₂₇F₂N₄O₃S [M+H]⁺: 489, Encontrado: 489.

Ejemplo 438

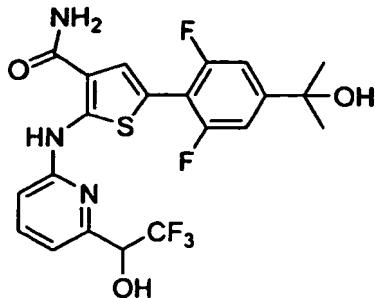
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



5 **Etapa 1: 1-(6-Bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol**

Se recogió 6-bromopiridin-2-carbaldehído (1,0 g, 5,38 mmol) en 35 ml de THF y se enfrió a 0 °C. Se añadió TMSCF_3 (1,0 ml, 6,45 mmol), seguido de fluoruro de tetrabutilamonio (6,45 ml de 1,0 M en THF). La reacción se agitó, se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo a esa temperatura durante 4,5 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua y salmuera, y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-40 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título.

$\text{RMN } ^1\text{H}$ (600 MHz, d6-DMSO) δ 7,83 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,11 (m, 1H).



15 **Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y 1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol (123 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.

20 $\text{RMN } ^1\text{H}$ (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,15 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,03 (p, 1H), 1,40 (s, 6H). Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ [M+H]⁺: 488, Encontrado: 488.

Separación quiral:

25 La separación quiral de 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida se realizó usando HPLC quiral (etanol en heptano) a través de una columna Chiral Technology AD-H (2 x 25cm, columna 5 uM, isocrática, etanol al 15 % en heptano, caudal = 10 ml/min). El enantiómero A tuvo un tiempo de retención de 12,4 minutos y el enantiómero B tuvo un tiempo de retención de 16,2 minutos.

Enantiómero A: $\text{RMN } ^1\text{H}$ (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 1,42 (s, 6H). τ_k = 12,4 min.

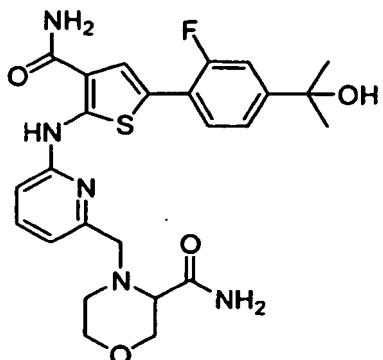
Enantiómero B: RMN ^1H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 1,43 (s, 6H). $\tau_{\text{K}} = 16,2$ min.

El siguiente ejemplo se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo anterior y se ilustra en la siguiente tabla.

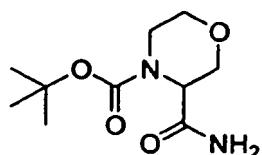
5

TABLA 43

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	Caracterización $[\text{M}+\text{H}]^+$
439		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 470, encontrado 470

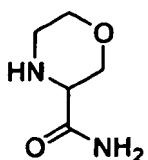
Ejemplo 440

10 4-{[6-({3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}morfolin-3-carboxamida

**Etapa 1: 3-(Aminocarbonil)morfolin-4-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

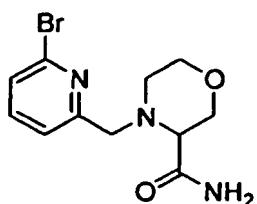
Se agitaron ácido 4-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}morfolin-3-carboxílico (0,5 g, 2,162 mmol), cloruro de amonio (0,347 g, 6,49 mmol), EDC (0,622 g, 3,24 mmol), HOBt (0,993 g, 6,49 mmol) y DIPEA (1,699 ml, 9,73 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Despues, se añadió NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

15

**Etapa 2: Clorhidrato de morfolin-3-carboxamida**

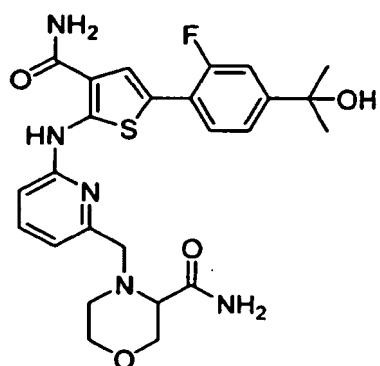
Se recogió 3-(aminocarbonil)morfolin-4-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,48 g, 2,085 mmol) en HCl 4 M en dioxano (5 ml, 10,00 mmol) y se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

5

**Etapa 3: 4-[(6-Bromopiridin-2-il)metil]morfolin-3-carboxamida**

Se recogieron 2-bromo-6-(bromometil)piridina (Ejemplo 190, Etapa 1) (150 mg, 0,60 mmol), clorhidrato de morfolin-3-carboxamida (100 mg, 0,560 mmol) y carbonato potásico (207 mg, 1,50 mmol) en DMF (3 ml) y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. Despues, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. Calc. para C₁₁H₁₅BrN₃O₂ [M+H]⁺: 300, 302, Encontrado: 300, 302.

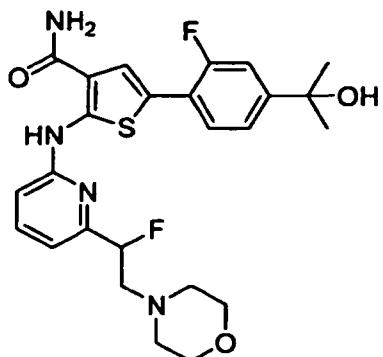
10



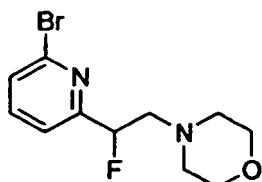
15 Etapa 4. 4-[(6-((3-Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il]morfolin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (80 mg, 0,27 mmol) y 4-[(6-bromopiridin-2-il)metil] morfolin-3-carboxamida (82 mg, 0,27 mmol) como materiales de partida.

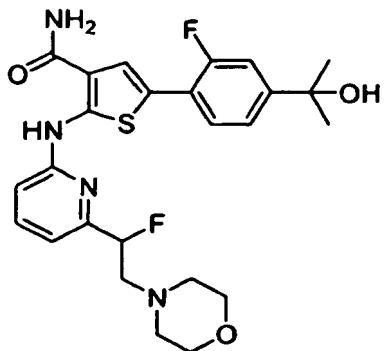
20 Calc. para C₂₅H₂₉FN₅O₄S [M+H]⁺: 514, Encontrado: 514.

Ejemplo 441

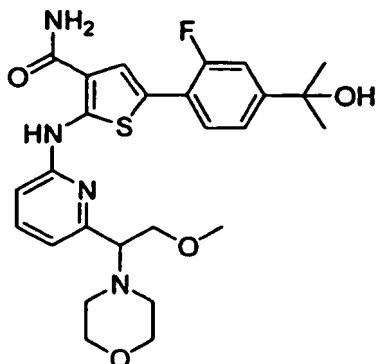
5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(1-fluoro-2-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

5 Etapa 1. 4-[2-(6-Bromopiridin-2-il)-2-fluoroetyl] morfolina

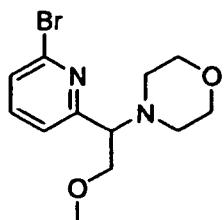
Se recogió 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-morfolin-4-iletanol (Ejemplo 141, Etapa 1) (0,53 g, 1,86 mmol) en DCM (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DAST (0,27 ml, 2,04 mmol) y la solución resultante se dejó reaccionar a 0 °C durante 90 minutos. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 12-100 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Calc. para C₁₁H₁₅BrFN₂O [M+H]⁺: 289,291, Encontrado: 289,291.

Etapa 2. 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(1-fluoro-2-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

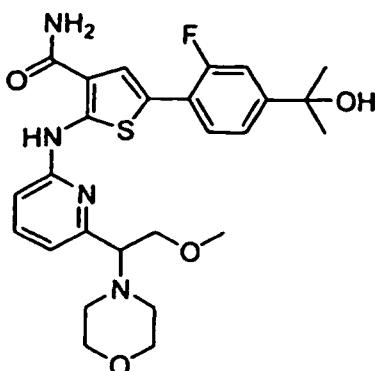
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 4-[2-(6-bromopiridin-2-il)-2-fluoroetyl]morfolina (80 mg, 0,28 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (81 mg, 0,28 mmol) como materiales de partida.
Calc. para C₂₅H₂₉F₂N₄O₃S [M+H]⁺: 503, Encontrado: 503.

Ejemplo 442

5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2-metoxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

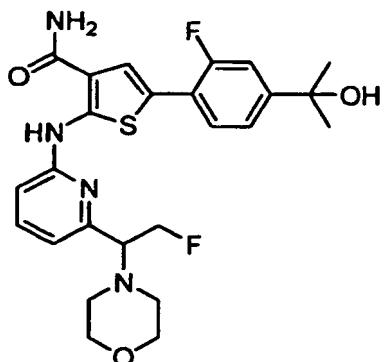
5 Etapa 1. 4-[1-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metoxietil]morfolina

Se recogió 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-morfolin-4-iletanol (Ejemplo 141, Etapa 1) (1 g, 3,48 mmol) en THF (7 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (0,153 g, 3,83 mmol) y la suspensión se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Se añadió una solución de yodometano (0,240 ml, 3,83 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió NH₄Cl saturado y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 40-100 %-hexanos) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Calc. para C₁₂H₁₈BrN₂O₂ [M+H]⁺: 301, 303, Encontrado: 301, 303.

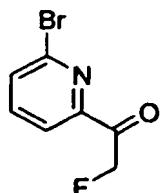
15 Etapa 2. 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2-metoxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 4-[1-(6-bromopiridin-2-il)-2-metoxietil]morfolina (111 mg, 0,37 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (108 mg, 0,37 mmol) como materiales de partida.

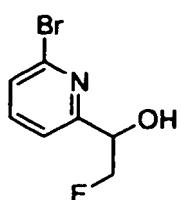
20 Calc. para C₂₆H₃₂FN₄O₄S [M+H]⁺: 515, Encontrado: 515.

Ejemplo 443

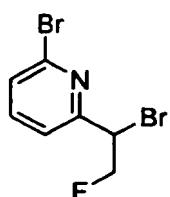
5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2-fluoro-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

5 Etapa 1. 1-(6-Bromopiridin-2-il)-2-fluoroetanona

Se combinaron 1-(6-bromopiridin-2-il)etanona (2 g, 10,0 mmol) y bis(tetrafluoroborato) de 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano (9,65 g, 15,0 mmol) en MeOH (100 ml) y se calentaron a reflujo durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido de color blanco (alúmina) se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se agitó en una combinación de HCl 6 N y Et₂O durante una noche. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %-hexanos) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (600 MHz, DMSO): 8,01 (dd, 1 H), 7,72 (m, 2 H), 5,81 (d, 2 H).

Etapa 2: 1-(6-Bromopiridin-2-il)-2-fluoroetanol

Se recogió 1-(6-bromopiridin-2-il)-2-fluoroetanona (0,53 g, 2,43 mmol) en MeOH (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (0,092 g, 2,43 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Calc. para C₇H₈BrFNO [M+H]⁺: 220, 222, Encontrado: 220, 222.

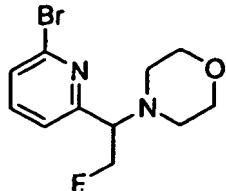


Etapa 3. 2-Bromo-6-(1-bromo-2-fluoroethyl)piridina

Se recogieron 1-(6-bromopiridin-2-il)-2-fluoroetanol (0,525 g, 2,39 mmol) y trifenilfosfina (1,252 g, 4,77 mmol) en DCM (25 ml). Se añadió una solución de tetrabromuro de carbono (1,582 g, 4,77 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se

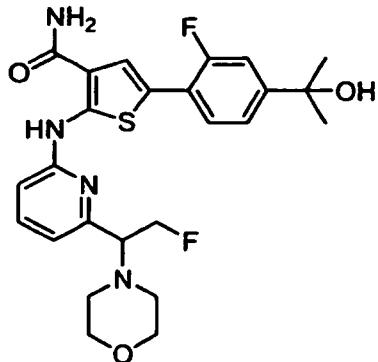
5 concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %-hexanos) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Calc. para $C_7H_7Br_2FN$ [M+H]⁺: 282, 284, 286, Encontrado: 282, 284, 286.

**Etapa 4. 4-[1-(6-Bromopiridin-2-il)-2-fluoroethyl]morfolina**

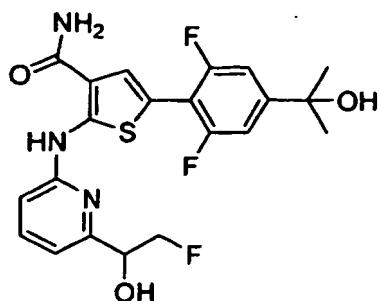
10 Se agitaron 2-bromo-6-(1-bromo-2-fluoroethyl)piridina (70 mg, 0,25 mmol), morfolina (0,022 ml, 0,25 mmol) y DIPEA (0,048 ml, 0,27 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron más cantidades de morfolina (10,78 μ l, 0,12 mmol) y DIPEA (0,024 ml, 0,14 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 6-50 %-hexanos) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

15 Calc. para $C_{11}H_{15}BrFN_2O$ [M+H]⁺: 289, 291, Encontrado: 289,291.

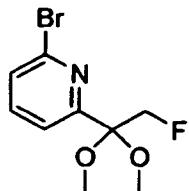
**Etapa 5. 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(2-fluoro-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 4-[1-(6-bromopiridin-2-il)-2-fluoroethyl]morfolina (36,3 mg, 0,13 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (37 mg, 0,13 mmol) como materiales de partida.

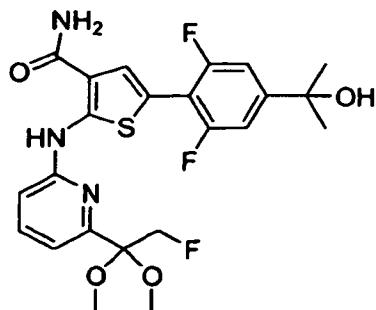
25 Calc. para $C_{25}H_{29}F_2N_4O_3S$ [M+H]: 503, Encontrado: 503.

Ejemplo 444

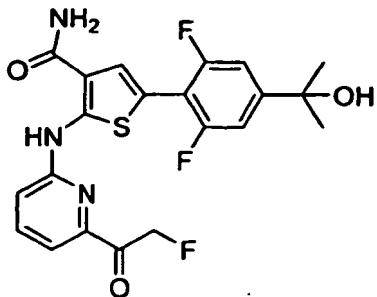
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2-fluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

Etapa 1: 2-Bromo-6-(2-fluoro-1,1-dimethoxetyl)piridina

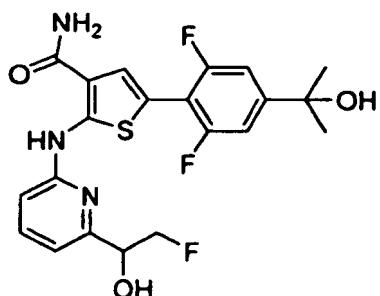
- 5 Se combinaron 1-(6-bromopiridin-2-il)etanona (Ejemplo 443, Etapa 1) (1 g, 5,0 mmol) y bis(tetrafluoroborato) de 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano (3,38 g, 5,25 mmol) en MeOH (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó a refljo durante 8 horas. Se añadió más cantidad de bis(tetrafluoroborato) de 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano (3,38 g, 5,25 mmol) antes de calentar a refljo durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido de color blanco (alúmina) se retiró por filtración y el disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 7,71 (dd, 1 H), 7,56 (t, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 4,73 (d, 2 H), 3,24 (s, 6 H).

Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2-fluoro-1,1-dimetoxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (100 mg, 0,32 mmol) y 2-bromo-6-(2-fluoro-1,1-dimethoxetyl)piridina (85 mg, 0,32 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₂₃H₂₅F₃N₃O₄S [M+H]⁺: 496, Encontrado: 496.

20 Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(fluoroacetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

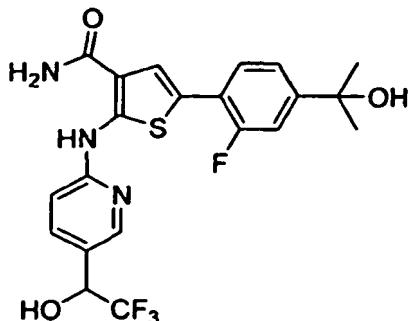
- Se recogió 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(2-fluoro-1,1-dimethoxetyl)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida (61 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (1,2 ml) a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (0,31 ml, 0,62 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. Calc. para C₂₁H₁₉F₃N₃O₃S [M+H]⁺: 450, Encontrado: 450.



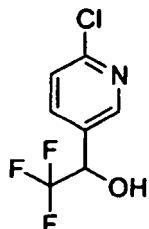
Etapa 4: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(2-fluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

- 5 En un matraz seco, se recogió 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(fluoroacetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida (33,6 mg, 0,08 mmol) en metanol (0,75 ml) a temperatura ambiente. Se añadió en pequeñas porciones borohidruro sódico (6 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.
 10 Calc. para C₂₁H₂₁F₃N₃O₃S [M+H]⁺: 452, Encontrado: 452.

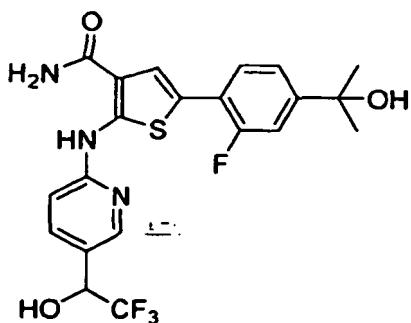
Ejemplo 445



5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



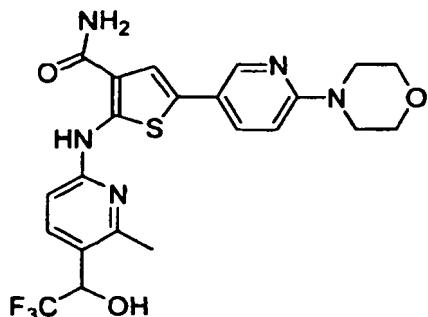
- 15
 20 Etapa 1: **1-(6-Chloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol**
 Se añadió 6-cloronicotinaldehído (500 mg, 3,53 mmol) a tetrahidrofurano (23 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió trimetil(trifluorometilsilano (0,66 ml, 4,24 mmol), seguido de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M en tetrahidrofurano (4,24 ml, 4,24 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la reacción se diluyó con agua y salmuera, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para C₇H₅ClF₃NO [M+H]⁺: 211, Encontrado: 211.



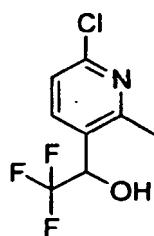
Etapa 2: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,51 mmol) y 1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (108 mg, 0,51 mmol) como materiales de partida.
 RMN ^1H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,14 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,20 (p, 1H), 5,17 (s, 1H), 1,42 (s, 6H). Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 470. Encontrado: 470.

10 **Ejemplo 446**

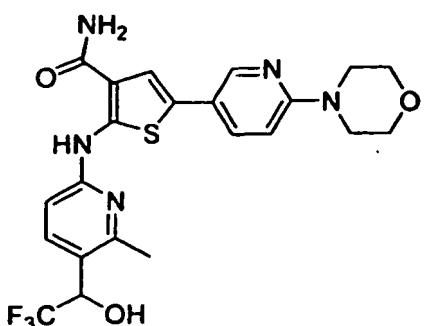


2-[(6-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il)amino]-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 1-(6-Cloro-2-metilpiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol

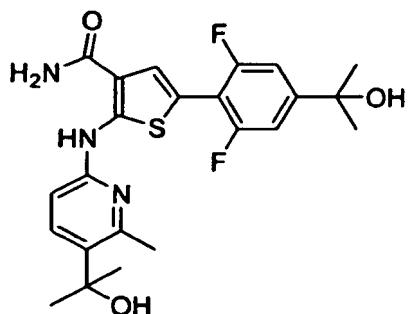
- 15 Se añadió 6-cloro-2-metilnicotinaldehído (250 mg, 1,6 mmol) a tetrahidrofurano (10,7 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió trimetil(trimfluorometil)silano (0,3 ml, 1,9 mmol), seguido de fluoruro de tetrabutilamonio (1,9 ml, 1,0M en THF, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la reacción se diluyó con agua y salmuera, y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido.

**Etapa 2: 2-{{[6-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il]amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tofeno-3-carboxamida**

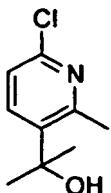
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,49 mmol) y

5 1-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (111 mg, 0,49 mmol) como materiales de partida.

RMN ^1H (600 MHz, d6-DMSO): δ 11,96 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,93 (dd, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,70 (t, 4H), 3,45 (t, 4H), 2,55 (s, 3H). Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 494, Encontrado: 494.

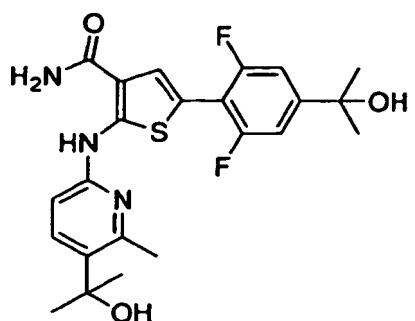
Ejemplo 447

10

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-metilpiridin-2-il]amino}tofeno-3-carboxamida**Etapa 1. 2-(6-Cloro-2-metilpiridin-3-il)propan-2-ol**

Se recogió 6-cloro-2-metilnicotinato de metilo (Ejemplo 423, Etapa 2) (0,50 g, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano (13,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,0 ml de una solución 3,0 M en tetrahidrofurano) y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-70 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título. Calc.

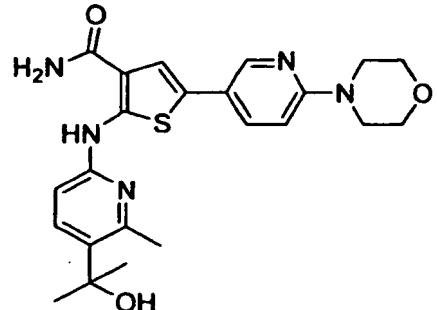
20 para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClNO} [\text{M}+\text{H}]^+$: 186; encontrado 186.



Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-metilpiridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y 2-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)propan-2-ol (89 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.
 RMN ^1H (600 MHz, d6-DMSO): δ 11,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 462, Encontrado: 462.

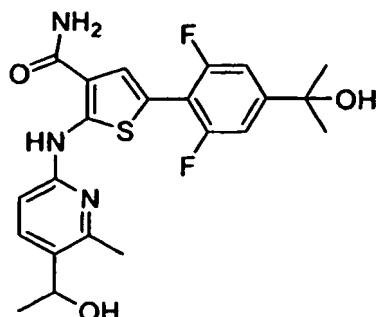
10 **Ejemplo 448**



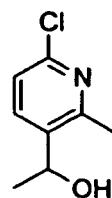
2-{[5-(1-Hidroxi-1-metiletil)-6-metilpiridin-2-il]amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida (91 mg, 0,49 mmol) y 2-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)propan-2-ol (89 mg, 0,48 mmol) (Ejemplo 447, Etapa 1) (150 mg, 0,49 mmol) como materiales de partida.
 RMN ^1H (600 MHz, d6-DMSO): δ 11,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 1,49 (s, 6H).

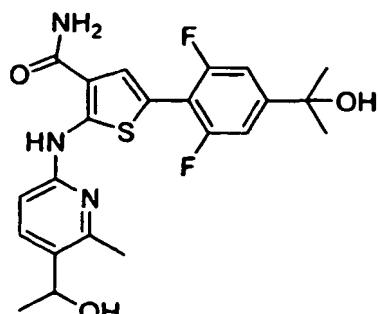
Ejemplo 449



20 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(1-hidroxietil)-6-metilpiridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

Etapa 1: 1-(6-Chloro-2-metilpiridin-3-il)etanol

Se recogió 6-cloro-2-metilnicotinaldehído (300 mg, 1,93 mmol) en THF (9,6 ml), en una atmósfera de argón y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,29 ml, 3,86 mmol) durante 5 minutos. La temperatura de reacción se mantuvo a -78 °C durante 20 minutos, después se dejó calentar a 0 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-75 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_8H_{11}ClNO [M+H]^+$: 172, Encontrado: 172.



Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(1-hidroxietil)-6-metilpiridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y 1-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il) etanol (82 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{22}H_{24}F_2N_3O_3S [M+H]^+$: 448, Encontrado: 448.

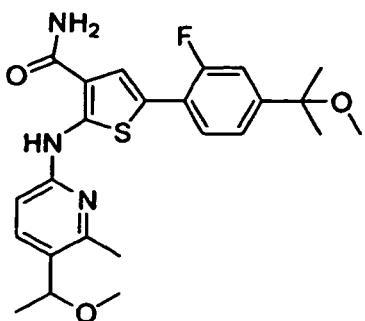
Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos anteriormente y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 44

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización $[M+H]^+$
450		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(1-hidroxietil)-6-metilpiridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 430, encontrado 430

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
451		2-{[5-(1-hidroxietil)-6-metilpiridin-2-il]amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tofeno-3-carboxamida	Calc. 440, encontrado 440

Ejemplo 452

5 5-[2-Fluoro-4-(1-metoxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(1-metoxietil)-6-metilpiridin-2-il]amino}tofeno-3-carboxamida

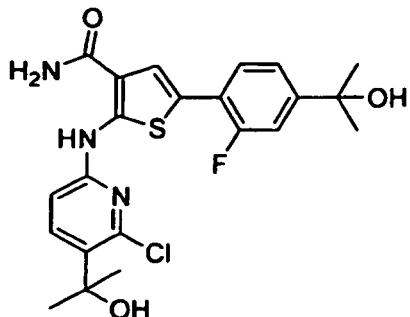
Se recogió 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(1-hidroxietil)-6-metilpiridin-2-il]amino}tofeno-3-carboxamida (105 mg, 0,24 mmol) en metanol (20 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,00 ml, 26,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15-75 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

10 Calc. para $C_{22}H_{29}FN_3O_3S$ [M+H]⁺: 458, Encontrado: 458.

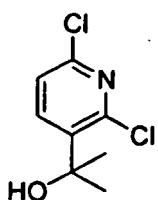
La separación quiral de 5-[2-fluoro-4-(1-metoxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(1-metoxietil)-6-metilpiridin-2-il]amino}tofeno-3-carboxamida usando una columna de HPLC quiral (AD (2 x 25 cm, 10 uM), isocrática, isopropanol al 15 %/heptano, 10 ml/min, 254 nm) proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título con tiempos de retención de 26,75 min y 28,46 min.

15 Enantiómero A: RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ 11,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,31 (s, 3H). Calc. para $C_{22}H_{29}FN_3O_3S$ [M+1]+: 458, Encontrado: 458, $\tau_r = 26,75$.

Enantiómero B: RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO) δ 11,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,31 (s, 3H). $\tau_r = 28,46$ min.

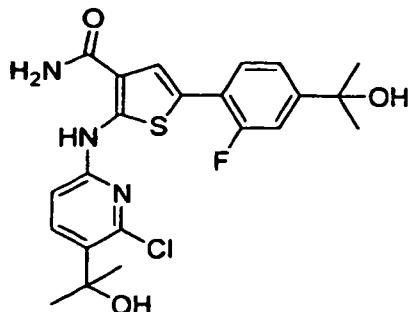
Ejemplo 453

2-{[6-Chloro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



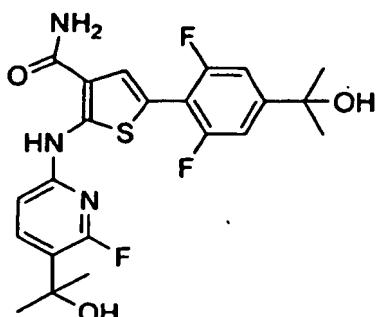
5 Etapa 1: 2-(2,6-Dichloropiperidin-3-yl)propan-2-ol

Una solución 0,2 M de 2,6-dicloronicotinato de metilo (500 mg, 2,43 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió a un matraz seco y se enfrió a 0 °C. Una solución 3 M de bromo(metil)magnesio en tetrahidrofurano (2,43 ml, 7,28 mmol) se añadió gota a gota y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Despues, se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (2 x). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_8H_{10}Cl_2NO [M+H]^+$: 205, Encontrado: 205.

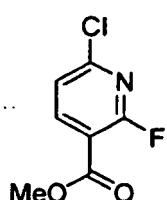


Etapa 2: 2-{[6-Chloro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (300 mg, 1,02 mmol) y 2-(2,6-dichloropiperidin-3-yl) propan-2-ol (210 mg, 1,02 mmol) como materiales de partida. RMN 1H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,1 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). Calc. para $C_{22}H_{24}ClFN_3O_3S [M+H]^+$: 464, Encontrado: 464.

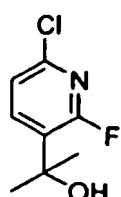
Ejemplo 454

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-fluoro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino tiofeno-3-carboxamida



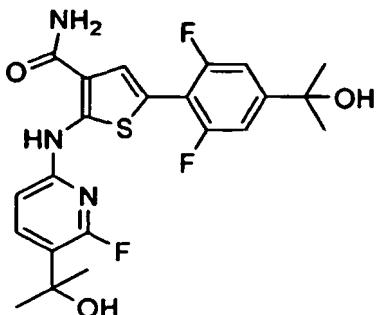
5 **Etapa 1. 6-Cloro-2-fluoronicotinato de metilo**

Se recogió 2-cloro-6-fluoropiridina (298 mg, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano (11,4 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota n-butillitio (1,42 ml de 1,6 M en hexanos, 2,3 mmol) durante 5 min. La solución se agitó durante 30 minutos y se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,3 ml, 3,9 mmol) durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h y después se calentó a 0 °C y se agitó durante 3 horas. Después, la reacción se detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-17 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, d6-DMSO): δ 8,45 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 3,86 (s, 3H).



15 **Etapa 2. 2-(6-Cloro-2-fluoropiridin-3-il)propan-2-ol**

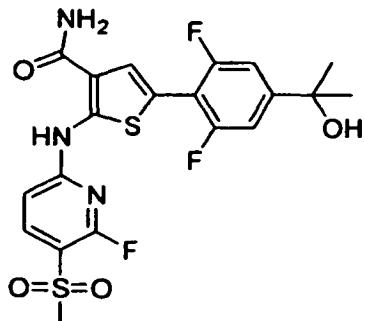
Se recogió 6-cloro-2-fluoronicotinato de metilo (60 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (1,6 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,26 ml de 3,0 M en éter dietílico, 0,78 mmol). La reacción se agitó durante dos horas a 0 °C y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante tres horas más. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-60 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (500 MHz, d6-DMSO): δ 8,11 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,55 (s, 1H), 1,45 (s, 6H).



Etapa 3. 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-fluoro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

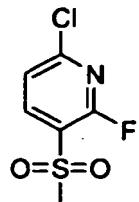
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando, 5 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (52 mg, 0,17 mmol) y 2-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)propan-2-ol (32 mg, 0,17 mmol) como materiales de partida.
RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO): δ 12,21 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,43 (s, 6H). Calc. para C₂₂H₂₃F₃N₃O₃S [M+H]⁺: 466; encontrado 466.

Ejemplo 455



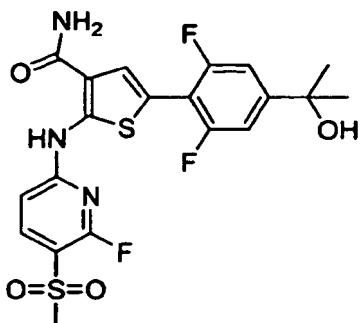
10

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-fluoro-5-(metilsulfonil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 6-Chloro-2-fluoro-3-(metilsulfonil)piridina

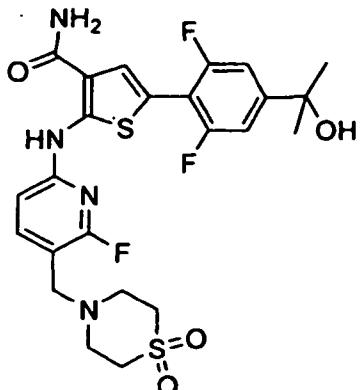
Se recogió 2-cloro-6-fluoropiridina (500 mg, 3,8 mmol) en tetrahidrofurano (19 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota n-butillitio (2,4 ml, 3,8 mmol) durante 10 minutos. La solución se agitó durante 30 minutos y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,3 ml, 3,8 mmol) durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 horas, después se calentó a 0 °C y se agitó durante 2 horas seguido de 2 horas más a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-75 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Calc. para C₆H₆ClFNO₂S [M+H]⁺: 210; encontrado 210.



Etapa 2. 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-fluoro-5-(metilsulfonil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

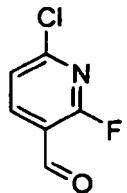
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (45 mg, 0,14 mmol) y 6-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonil)piridina (30 mg, 0,14 mmol) como materiales de partida.
RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO): δ 12,75 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,43 (s, 6H). Calc. para C₂₀H₁₉F₃N₃O₄S₂ [M+H]⁺: 486; encontrado 486.

Ejemplo 456



10

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)methyl]-6-fluoropiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida}

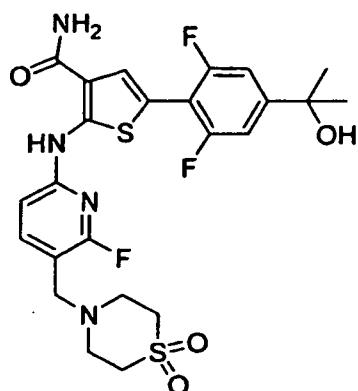


Etapa 1. 6-Chloro-2-fluoronicotinaldehído

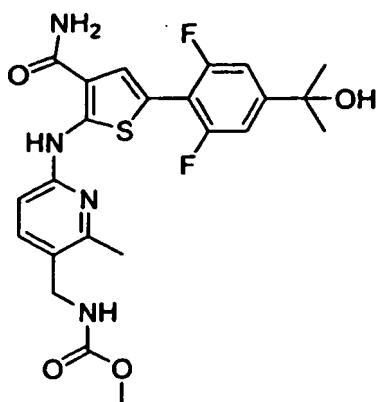
Se recogió diisopropilamina (1,14 ml, 8,0 mmol) en 8 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota n-butillitio (4,8 ml, 7,6 mmol). Después, el matraz se calentó a 0 °C en un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución enfriada (- 78 °C) de 2-cloro-6-fluoropiridina (1,0 g, 7,60 mmol) en tetrahidrofurano (25,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante una hora. Se añadió gota a gota dimetilformamida (0,88 ml, 11,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas más a -78 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 N y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-17 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 10,27 (s, 1H), 8,26 (dd, 1 H), 7,41 (d, 1H).

**Etapa 2. 1,1-Díoxido de 4-[(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)metil]tiomorfolina**

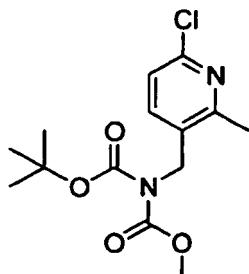
Se añadió 6-cloro-2-fluoronicotinaldehído (116 mg, 0,73 mmol) a una matraz de fondo redondo de 200 ml en una atmósfera de argón. Se añadió dicloroetano (2,9 ml), seguido de 1,1-díoxido de tiomorfolina (98 mg, 0,73 mmol). La mezcla se agitó durante 45 min a temperatura ambiente, momento en el que se añadió triacetoxiborohidruro sódico (216 mg, 1,02 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (silice, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_{10}H_{13}ClFN_2O_2S$ [M+H]⁺: 279; encontrado 279.

**Etapa 3. 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(1,1-dioxidotiromorfolin-4-il)metil]-6-fluoropiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (25 mg, 0,08 mmol) y 1,1-díoxido de 4-[(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)metil]tiomorfolina (22 mg, 0,08 mmol) como materiales de partida.
RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO): δ 12,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,87 (m, 4H), 1,43 (s, 6H). Calc. para $C_{24}H_{25}F_3N_4O_4S_2Na$ [M+Na]: 577; encontrado 577.

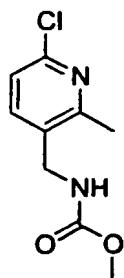
20 Ejemplo 457

{[6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)-2-metilpiridin-3-il]metil}carbamato de metilo



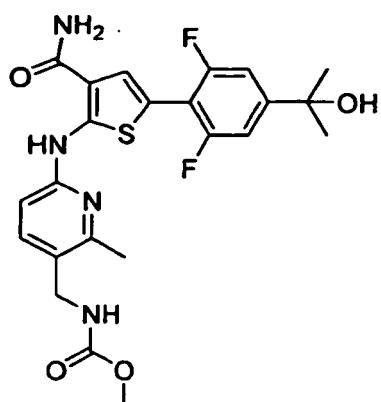
Etapa 1: Metil[(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil]imidodicarbonato de terc-butilo

- 5 Se combinaron 3-(Bromometil)-6-cloro-2-metilpiridina (Ejemplo 421 Etapa 2) (625 mg, 2,83 mmol), terc-butil metil éster del ácido iminodicarboxílico (596 mg, 3,40 mmol) y K_2CO_3 (783 mg, 5,67 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40 %/hexanos) produjo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Calc. para $C_{14}H_{20}ClN_2O_4 [M+H]^+$ 315, encontrado 315.
- 10



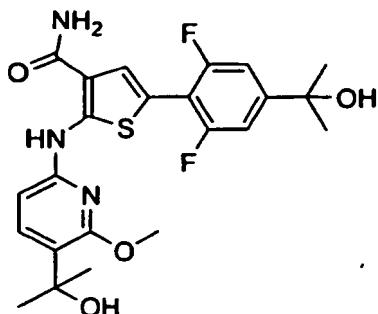
Etapa 2: [(6-Cloro-2-metilpiridin-3-il)metil]carbamato de metilo

- 15 Se recogió metil[(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil]imidodicarbonato de terc-butilo (830 mg, 2,64 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 (8,0 ml) y TFA (2,0 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- EM calc. para $C_9H_{12}ClN_2O_2 [M+H]^+$ 215, encontrado 215.

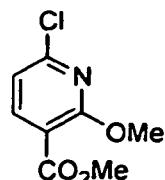


- 20 **Etapa 3: {[6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)-2-metilpiridin-3-il]metil carbamato de metilo**

- El compuesto del título se sintetizó a partir de [(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil]carbamato de metilo (85 mg, 0,40 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (130 mg, 0,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1.
- 25 EM calc. para $C_{23}H_{24}F_2N_4O_4S [M+H]^+$ 491, encontrado 491.

Ejemplo 458

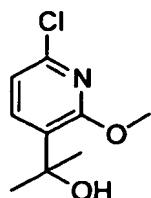
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-metoxipiridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



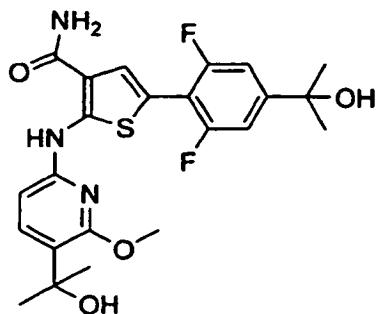
5

Etapa 1: 6-Chloro-2-metoxynicotinate de metilo

- Se recogió 6-cloro-2-fluoronicotinato de metilo (Ejemplo 454, Etapa 1) (76 mg, 0,40 mmol) en una solución 0,5 M de metóxido sódico en metanol (0,80 ml, 0,40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-17 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 202; encontrado 202.

**Etapa 2: 2-(6-Chloro-2-metoxipiridin-3-il)propan-2-ol**

- 15 Se recogió 6-cloro-2-metoxynicotinato de metilo (50 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (1,2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,29 ml de 3,0 M en éter dietílico, 0,74 mmol). La reacción se agitó durante dos horas, después se dejó alcanzar temperatura ambiente y se dejó en agitación durante tres horas más. La reacción se interrumpió con cloruro amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-60 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,58 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 1,58 (s, 6H).

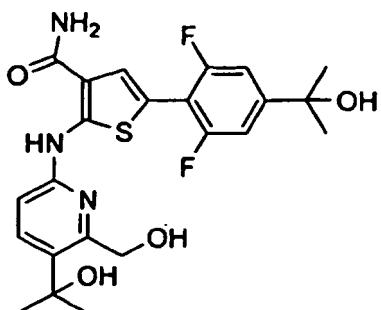


Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-metoxipiridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 5 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (60 mg, 0,19 mmol) y 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)propan-2-ol (39 mg, 0,19 mmol) como materiales de partida.

RMN ^1H (500 MHz, d6-DMSO): δ 12,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 478; encontrado 478.

10 **Ejemplo 459**



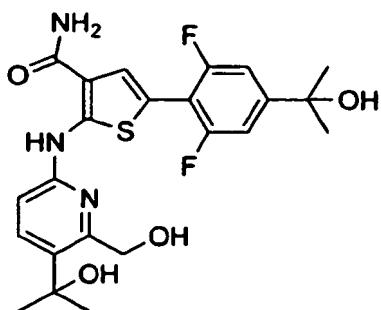
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(hidroximetil)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida



15 Etapa 1: 2-[6-Cloro-2-(hidroximetil)piridin-3-il]propan-2-ol

Se recogió 6-cloro-2-[(3-clorobenzoil)oxi]metil nicotinato de metilo (Ejemplo 423, Etapa 4) (1 g, 2,94 mmol) en tetrahidrofurano (14,7 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (5,9 ml de 3,0 M en éter dietílico, 17,6 mmol). La reacción se agitó durante dos horas, después se dejó alcanzar temperatura ambiente y se dejó en agitación durante una noche. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-60 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja claro.

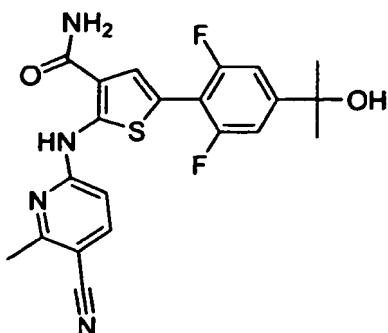
20 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,63 (s, 6H).



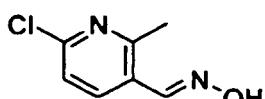
Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(hidroximetil)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (105 mg, 0,34 mmol) y 2-[6-cloro-2-(hidroximetil)piridin-3-il] propan-2-ol (71 mg, 0,35 mmol) como materiales de partida.
 RMN ¹H (500 MHz, d6-DMSO): δ 12,05 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,43 (s, 6H). Calc. para C₂₃H₂₆F₂N₃O₄S [M+H]⁺: 478; encontrado 478.

10 **Ejemplo 460**

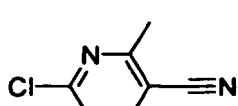


2-[(5-Ciano-6-metilpiridin-2-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: Oxima de 6-cloro-2-metilnicotinaldehido

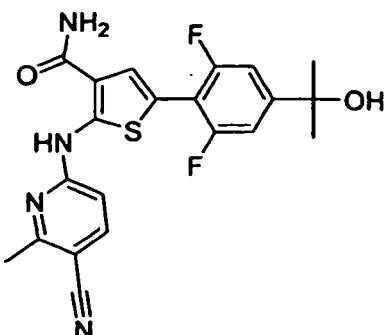
- 15 Se disolvieron 6-cloro-2-metilnicotinaldehido (1 g, 6,43 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,45 g, 6,43 mmol) y acetato sódico (0,53 g, 6,43 mmol) en etanol seco (32 ml) y se transfirieron a una matraz de fondo redondo secado a la llama. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se concentró a presión reducida, se redisolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título.
 20 RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 8,30 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 2,53 (s, 3H).



Etapa 2: 6-Cloro-2-metilnicotinonitrilo

- 25 Se puso oxima de 6-cloro-2-metilnicotinaldehido (800 mg, 4,69 mmol) en un matraz que después se evacuó y se cargó de nuevo con argón tres veces. Después, se añadió diclorometano seco (27,3 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Se añadió 2,2-diÓxido de 3,3,3-trietil-1-(metoxicarbonil)diazatian-3-ilo-1-uro (3,91 g, 16,4 mmol) en 5

porciones durante 2 horas. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (600 MHz, d6-DMSO): δ 8,30 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 2,64 (s, 3H).

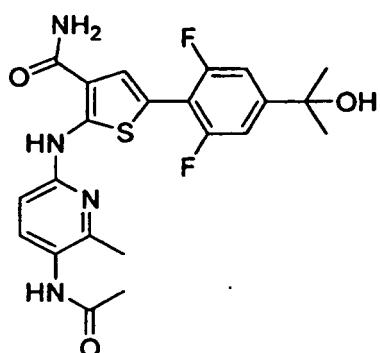


5 Etapa 3: 2-[(5-Ciano-6-metilpiridin-2-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

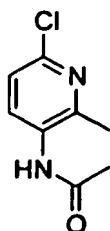
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y 6-cloro-2-metilnicotinonitrilo (73 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.

10 RMN ^1H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,47 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,43 (s, 6H). Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 429, Encontrado: 429.

Ejemplo 461



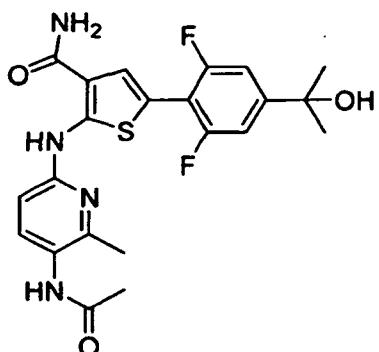
2-{{[5-(Acetilamino)-6-metilpiridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



15 Etapa 1: N-(6-Chloro-2-metilpiridin-3-il)acetamida

En un matraz seco, se recogieron 6-cloro-2-metilpiridin-3-amina (200 mg, 1,40 mmol) y trietilamina (217 μl , 1,56 mmol) en diclorometano (7,0 ml) en una atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0 °C y se agitó durante 20 minutos. Se añadió gota a gota anhídrido acético (134 μl , 142 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 22 horas. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso y se lavó

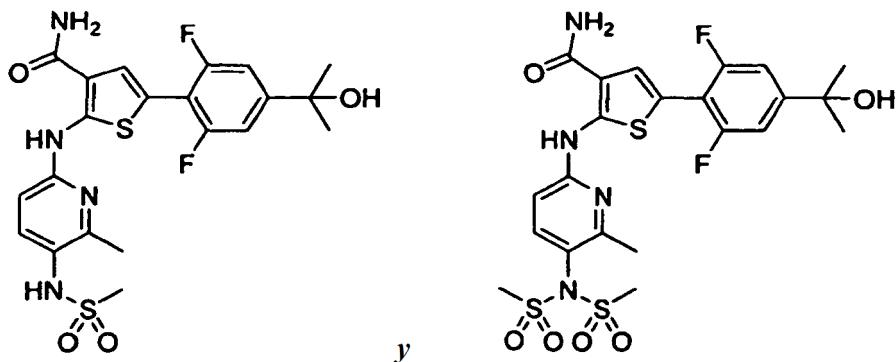
20 con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$: 185, Encontrado: 185.



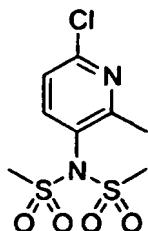
Etapa 2: 2-{[5-(Acetylamo)-6-methylpyridin-2-yl]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y *N*-(6-cloro-2-methylpiridin-3-il)acetamida (89 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.
Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 461, Encontrado: 461.

Ejemplo 462

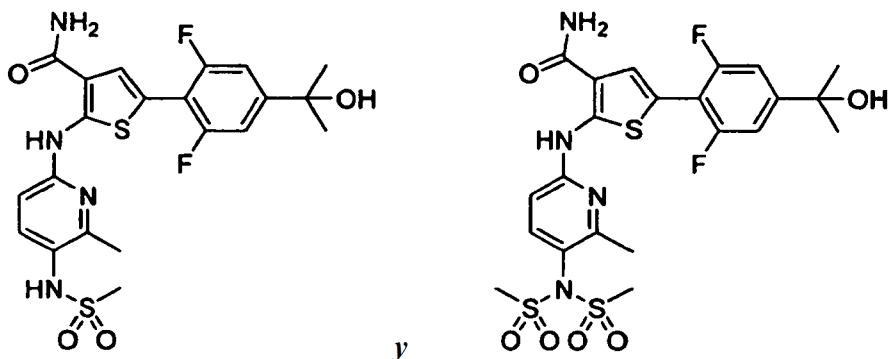


10 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-metil-5-[(metilsulfonil)amino]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida y 2-{(5-[bis(metilsulfonil)amino]-6-metilpiridin-2-il)amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: *N*-(6-Chloro-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(metilsulfonil)metanosulfonamida

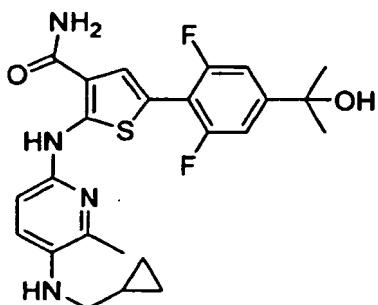
15 En un matraz seco, se recogieron 6-cloro-2-methylpiridin-3-amina (160 mg, 1,12 mmol) y trietilamina (470 μl , 3,37 mmol) en diclorometano (5,6 ml) en una atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0 °C y se agitó durante 20 minutos. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (131 μl , 168 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó como tal durante 16 horas. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso y se lavó tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2 [\text{M}+\text{H}]^+$: 299, Encontrado: 299.



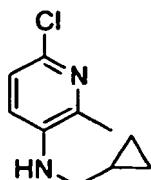
Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-metil-5-[(metilsulfonil)amino]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida y 2-((5-[bis(Metilsulfonil)amino]-6-metilpiridin-2-il)amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

- 5 Los compuestos del título se prepararon en un lote como se describe en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y *N*-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-*N* (metilsulfonil) metanosulfonamida (143 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida. Se prepararon compuestos mono y bis metilsulfonilo por cromatografía en columna.
- 10 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-metil-5-[(metilsulfonil)amino]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida: Calc. para $C_{21}H_{23}F_2N_4O_4S_2 [M+H]^+$: 497, Encontrado: 497.
- 2-((5-[bis(Metilsulfonil)amino]-6-metilpiridin-2-il)amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida: Calc. para $C_{22}H_{25}F_2N_4O_6S_3 [M+H]^+$: 575, Encontrado: 575.

Ejemplo 463

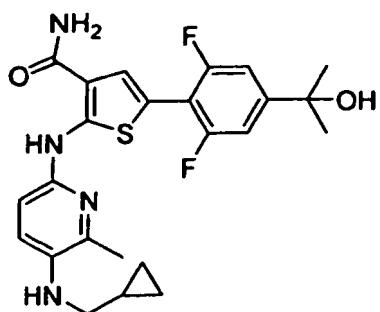


- 15 2-((5-[(Ciclopropilmethyl)amino]-6-metilpiridin-2-il)amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 6-Cloro-*N*-(ciclopropilmethyl)-2-metilpiridin-3-amina

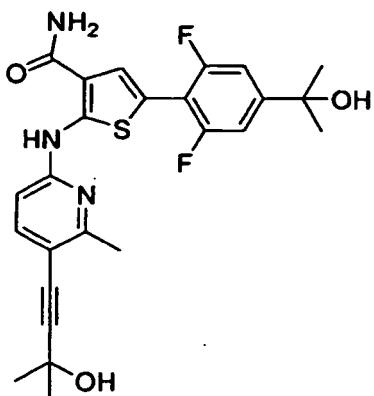
- 20 En un matraz seco, se recogieron 6-cloro-2-metilpiridin-3-amina (200 mg, 1,40 mmol) y ciclopropanocarbaldehído (116 µl, 1,54 mmol) en 1,2-dicloroetano (5,6 ml) en una atmósfera de argón. La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron secuencialmente triacetoxiborohidruro sódico (0,47 g, 2,10 mmol) y ácido acético (160 µl, 2,81 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó como tal durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo tres veces con diclorometano. Todas las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_{10}H_{14}ClN_2 [M+H]^+$: 197, Encontrado: 197.



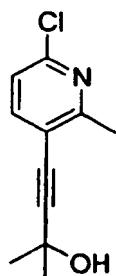
Etapa 2: 2-({3-[{(Cyclopropylmethyl)amino]-6-methylpyridin-2-yl}amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y *N*-(cyclopropylmethyl)-2-methylpyridin-3-amina (94 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida.
Calc. para $C_{24}H_{27}F_2N_4O_2S [M+H]^+$: 473, Encontrado: 473.

Ejemplo 464

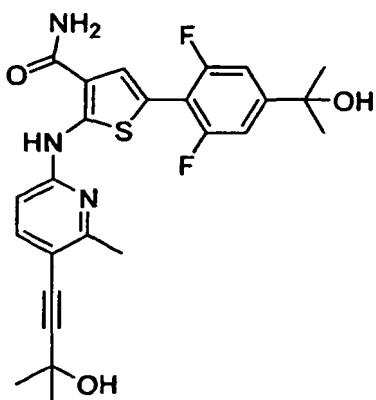


10 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-6-methylpyridin-2-yl]amino}tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 4-(6-Chloro-2-methylpyridin-3-yl)-2-methylbut-3-in-2-ol

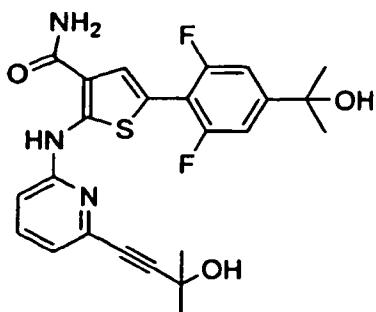
Se recogió 6-cloro-3-etinil-2-methylpiridina (Ejemplo 432, Etapa 1) (200 mg, 1,32 mmol) en 4 ml de metil terc-butil éter y se añadió a un matraz seco en una atmósfera de argón. El matraz se enfrió a -78 °C y se dejó en agitación durante 20 min. Se añadió gota a gota butillito (0,99 ml de 1,6 M en hexanos, 1,58 mmol) a la mezcla de reacción durante 30 minutos y la mezcla se dejó en agitación como tal durante 30 min. Se recogió acetona (0,13 ml, 1,72 mmol) en 1 ml de metil terc-butil éter y se añadió gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó como tal durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo dos veces con éter dietílico. Todas las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. Calc. para $C_{11}H_{13}ClNO [M+H]^+$: 210, Encontrado: 210.



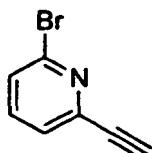
Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-6-metilpiridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (100 mg, 0,32 mmol) y 4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (67 mg, 0,32 mmol) como materiales de partida.
Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 486, Encontrado: 486.

Ejemplo 465

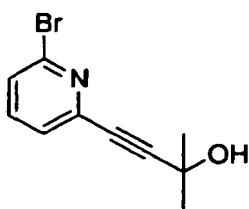


- 10 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



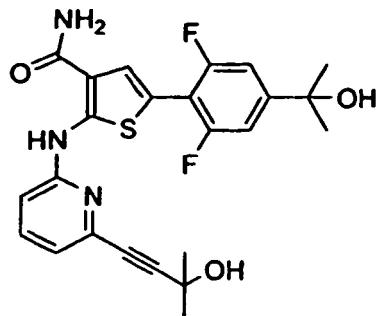
Etapa 1: 2-Bromo-6-ethynylpiridina

15 Se combinaron 2,6-dibromopiridina (5,33 g, 22,5 mmol), yoduro de cobre (I) (0,071 g, 0,38 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0,43 g, 0,38 mmol) en un matraz de 100 ml y el matraz se evacuó/cargó con nitrógeno (2 x). Se añadió tolueno (30 ml), seguido de diisopropilamina (3,00 ml, 21,05 mmol) y trimetilsililacetileno (1,05 ml, 7,50 mmol). El recipiente de reacción se envolvió en una lámina de estaño y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Despues, se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-7 %/hexanos) proporcionó una mezcla de material de partida, y producto mono-alquino y bis-alquino. Esta mezcla se recogió en tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (15 ml) y se añadió carbonato potásico (5,00 g, 36,2 mmol). Despues de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-10 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 3,21 (s, 1H).

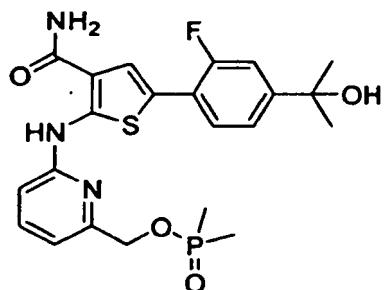
**Etapa 2: 4-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metilbut-3-in-2-ol**

Se añadió n-butillitio (0,6 ml de 1,6 M en hexanos, 0,96 mmol) a una solución enfriada (- 78 °C) de 2-bromo-6-etinilpiridina (150 mg, 0,82 mmol) en tetrahidrofuran (4,1 ml). Se formó una suspensión de color castaño.

- 5 La mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se agitaba a -30 °C, momento en el que se añadió acetona (0,3 ml, 4,1 mmol). La suspensión se disolvió para formar una solución de color naranja claro. La reacción se agitó durante 2 horas más mientras se calentaba a 0 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-50 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Calc. para C₁₀H₁₁BrNO [M+H]⁺: 240; encontrado 240.
- 10

**Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida**

- 15 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y 4-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (115 mg, 0,48 mmol) como materiales de partida. RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,16 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,43 (s, 6H). Calc. para C₂₄H₂₄F₂N₃O₃S [M+H]⁺: 472; encontrado 472.
- 20

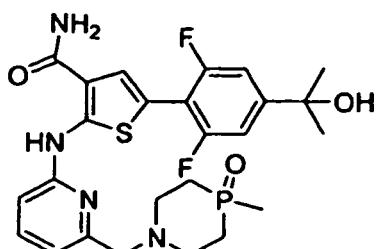
Ejemplo 466

Dimetilfosfinato de [6-(3-(aAminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metilo

- 25 Se agitaron 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(hidroximetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 43) (125 mg, 0,31 mmol), ácido dimetilfosfónico (32,2 mg, 0,34 mmol), BOP (207 mg, 0,47 mmol) y DIPEA (48,3 mg, 0,37 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron más cantidades de ácido dimetilfosfónico (11,71 mg, 0,13 mmol), BOP (68,9 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,033 ml, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x 5). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se

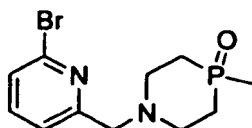
concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 % - EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.
Calc. para $C_{22}H_{26}FN_3O_4PS$ [M+H]⁺: 478, Encontrado: 478.

Ejemplo 467



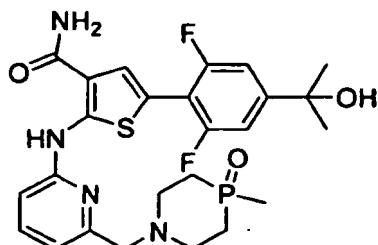
5

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(4-metil-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 4-Óxido de 1-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-4-metil-1,4-azafosfinano

- 10 Se combinaron 2-bromo-6-(bromometil)piridina (Ejemplo 190, Etapa 1) (500 mg, 1,99 mmol), 4-óxido clorhidrato de 4-metil-1,4-azafosfinano (406 mg, 2,39 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2008/010985) y DIEA (522 µl, 2,99 mmol) en DMF (5,0 ml), y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Despues, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/ agua / TFA al 0,025 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora. Calc. para $C_{11}H_{17}BrN_2OP$ [M+H]⁺ 303, encontrado 303.
- 15



Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(4-metil-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida

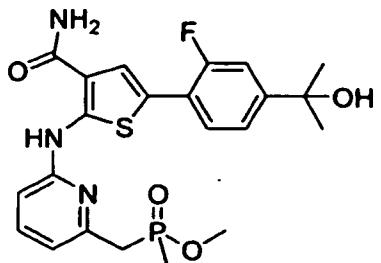
- 20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-óxido de 1-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-4-metil-1,4-azafosfinano (121 mg, 0,40 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (125 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1.
Calc. para $C_{25}H_{30}F_2N_4O_3S$ [M+H]⁺ 535, encontrado 535.

Se preparó un ejemplo adicional por procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente y se ilustra en la siguiente tabla.

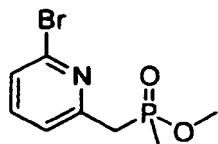
25

TABLA 45

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
468		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((4-metil-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)metil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 517, encontrado 517

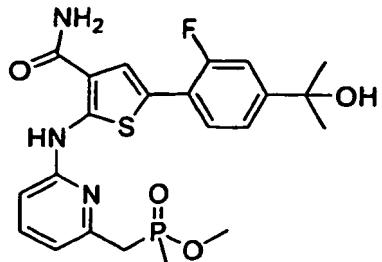
Ejemplo 469

5 {[6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il]metil}metilfosfinato de metilo

**Etapa 1: [(6-Bromopiridin-2-il)metil]metilfosfinato de metilo**

Se combinaron DIEA (5,64 ml, 32,3 mmol) y MeOH (1,29 ml, 31,9 mmol) en tolueno (20 ml) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió gota a gota metildiclorofosfina (1,43 ml, 15,94 mmol) en tolueno (5 ml) durante 20 minutos. Se añadió más cantidad de tolueno (5 ml) para ayudar al agitado. Después, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, la suspensión se filtró para retirar la sal, proporcionando una solución incolora. Se añadió 2-bromo-6-(bromometil)piridina (Ejemplo 190, Etapa 1) (1,00 g, 3,99 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título.

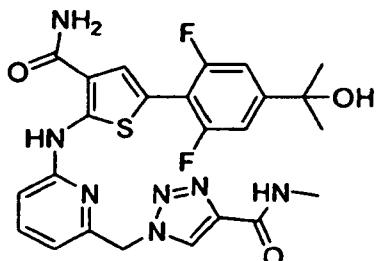
15 Calc. para C₈H₁₂BrNO₂P [M+H]⁺ 264, encontrado 264.

**Etapa 2: {[6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il]metil}metilfosfinato de metilo**

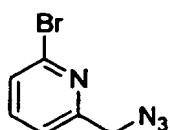
El compuesto del título se sintetizó a partir de [(6-bromopiridin-2-il)metil]metilfosfinato de metilo (90 mg, 0,34 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (100 mg, 0,34 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1.

EM calc. para $C_{22}H_{26}FN_3O_4PS [M+H]^+$ 478, encontrado 478.

Ejemplo 470

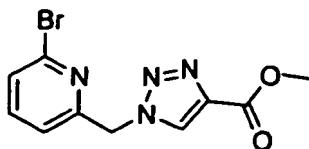


5 1-[{[6-(3-Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino]piridin-2-il]metil-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



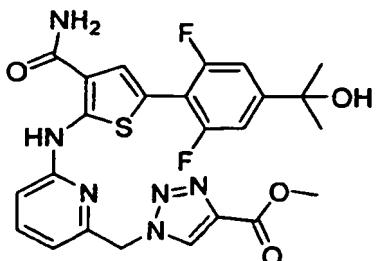
Etapa 1: 2-(Azidometil)-6-bromopiridina

10 Se combinaron azida sódica (3,11 g, 47,8 mmol) y 2-bromo-6-(bromometil)piridina (Ejemplo 190, Etapa 1) (4,00 g, 15,94 mmol) en DMSO (30 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. Posteriormente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-10 %/hexanos) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Calc. para $CHBrN [M+H]^+$ 213, encontrado 213.



15 **Etapa 2: 1-[{(6-Bromopiridin-2-il)metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo**

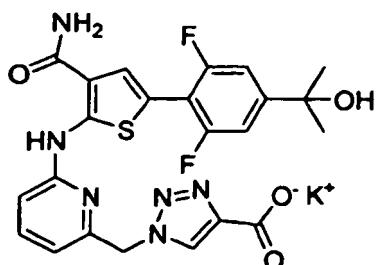
20 Se combinaron propiolato de metilo (641 ml, 7,63 mmol) y 2-(azidometil)-6-bromopiridina (1,25 g, 5,87 mmol) en t-BuOH (9,0 ml) y agua (5,0 ml). Una solución de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (73 mg, 0,29 mmol) en agua (2,0 ml) se añadió, seguido de ascorbato sódico (232 mg, 1,17 mmol) en agua (2,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, tiempo durante el cual se volvió una suspensión de color amarillo. La suspensión se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para $C_{10}H_{10}BrN_4O_2 [M+H]^+$ 297, encontrado 297.



25 **Etapa 4: 1-[{[6-(3-Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino]piridin-2-il]metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo**

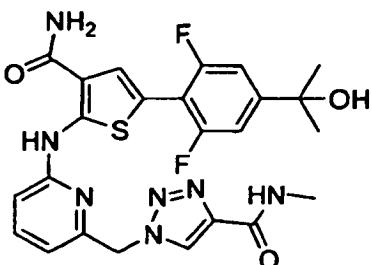
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 1-[{(6-bromopiridin-2-il)metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (357 mg, 1,20 mmol) y

2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (375 mg, 1,20 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{24}H_{22}F_2N_6O_4SNa$ $[M+Na]^+$ 551, encontrado 551.



5 Etapa 5: 1-[(3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino]piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato potásico

Se recogió 1-[(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino]piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (425 mg, 0,80 mmol) en THF (5,0 ml) y MeOH (5,0 ml), y se añadió KOH (1,0 M, 1,05 ml, 1,05 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de KOH (1,0 M, 160 µl, 0,16 mmol) y la reacción se agitó durante 8 h más a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró, se suspendió de nuevo en MeOH y se concentró de nuevo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se llevó adelante sin purificación. Calc. para $C_{23}H_{19}F_2N_6O_3S$ $[M-OH]^+$ 497, encontrado 497.



15 Etapa 6: 1-[(3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino]piridin-2-il]metil}-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Se combinaron 1-[(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino]piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato potásico (111 mg, 0,20 mmol), HOBT (62 mg, 0,40 mmol), EDC (77 mg, 0,40 mmol) y clorhidrato de metilamina (41 mg, 0,60 mmol) en DMF (5,0 ml), y se añadió DIEA (105 µl, 0,60 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con agua para precipitar un sólido de color blanquecino, que se recogió por filtración, se lavó (agua, MeOH, CH_2Cl_2) y se secó para producir el compuesto del título.

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12,15 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (c, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,27 (s, 1H), 2,66 (d, 3H), 1,42 (s, 6H). Calc. para $C_{24}H_{24}F_2N_7O_3S$ $[M+H]^+$ 528, encontrado 528.

25 Se prepararon ejemplos adicionales por procedimientos similares a los descritos anteriormente.

TABLA 46

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
471		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(4-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$ 483, encontrado 483

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
472		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[4-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 497, encontrado 497
473		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[4-(1-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 511, encontrado 511
474		5-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-2-[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 568, encontrado 568
475		2-[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-(4-morfolin-4-ilfenil)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 520, encontrado 520
476		2-[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-(4-piridin-4-ilfenil)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 512, encontrado 512
477		2-[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 501, encontrado 501

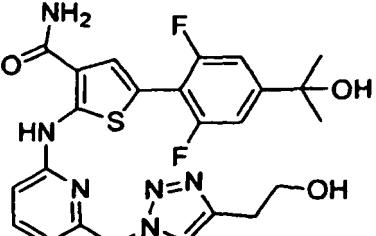
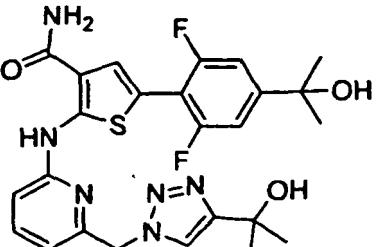
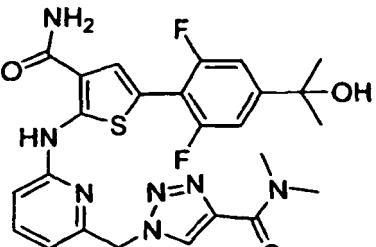
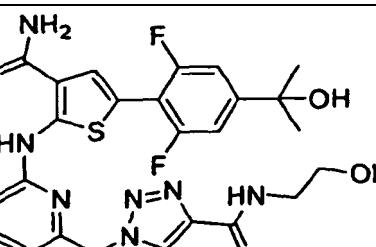
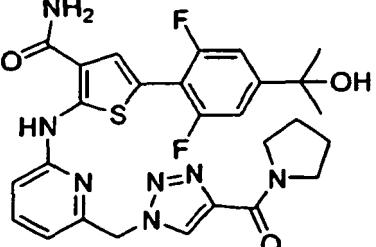
(Continuación)

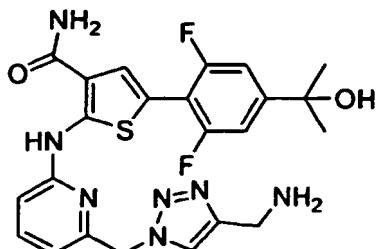
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
478		2-[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazo-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-(4-hidroxifenil)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 451, encontrado 451
479		2-[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazo-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-(2-hidroxifenil)tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 451, encontrado 451
480		5-(2-aminofenil)-2-[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazo-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 450, encontrado 450
481		2-[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazo-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-[6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 516, encontrado 516
482		2-[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazo-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 516, encontrado 516
483		5-(2,4'-bipiridin-5-il)-2-[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazo-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 513, encontrado 513

(Continuación)

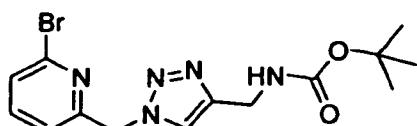
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
484		1-{[6-(3-aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino}piridin-2-il metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo	Calc. [M-OH] ⁺ 493, encontrado 493
485		1-{[6-(3-aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino}piridin-2-il metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	Calc. [M-OH] ⁺ 478, encontrado 478
486		1-{[6-(3-aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino}piridin-2-il metil-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	Calc. [M-OH] ⁺ 492, encontrado 492
487		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{[4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 501, encontrado 501
488		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{[4-(dimetilamino)metil}-1H-1,2,3-triazol-1-yl]metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 528, encontrado 528

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
489		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[4-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 515, encontrado 515
490		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[4-(1-hidroxietil)-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 529, encontrado 529
491		1-{[6-{(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino}piridin-2-il]metil}-N,N-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 542, encontrado 542
492		1-{[6-{(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino}piridin-2-il]metil}-N-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 558, encontrado 558
493		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 568, encontrado 568

Ejemplo 494

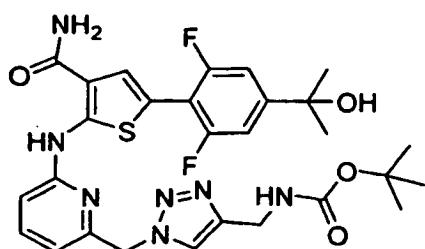
2-[{6-[(4-(Aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il]amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



5

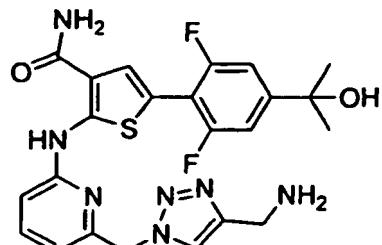
Etapa 1: [{1-[(6-Bromopiridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil]carbamato de terc-butilo

Se combinaron 2-(azidometil)-6-bromopiridina (Ejemplo 470 Etapa 1) (700 mg, 3,29 mmol) y prop-2-in-1-ilcarbamato de terc-butilo (510 mg, 3,29 mmol) en t-BuOH (6,0 ml) y agua (3,0 ml). Se añadió CuSO₄·5H₂O (41 mg, 0,16 mmol) en agua (1,0 ml), seguido de ascorbato sódico (130 mg, 0,66 mmol) en agua (2,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, la solución se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para C₁₄H₁₉BrN₅O₂ [M+H]⁺ 368, encontrado 368.



15 **Etapa 2: [{1-[(6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil]carbamato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, usando ({1-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil)carbamato de terc-butilo (147 mg, 0,40 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (125 mg, 0,40 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₂₈H₃₂F₂N₇O₄S [M+H]⁺ 600, encontrado 600.

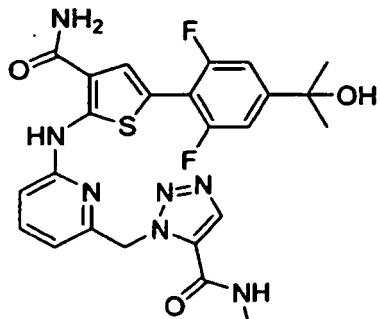


Etapa 3: 2-[{6-[(4-(Aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il]amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

A una suspensión de [{1-[(6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil]carbamato de terc-butilo (147 mg, 0,40 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (125 mg, 0,40 mmol) en t-BuOH (6,0 ml) y agua (3,0 ml) se añadió CuSO₄·5H₂O (41 mg, 0,16 mmol) en agua (1,0 ml), seguido de ascorbato sódico (130 mg, 0,66 mmol) en agua (2,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, la solución se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para C₂₈H₃₂F₂N₇O₄S [M+H]⁺ 600, encontrado 600.

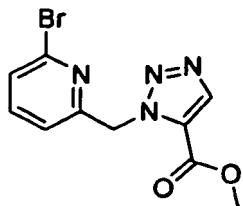
piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,15 mmol) en EtOAc (7,0 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 M en dioxano (1,88 ml, 7,50 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La suspensión de color amarillo se inactivó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con 5:1 de CH₂Cl₂:MeOH (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 15-75 %/agua p/TFA al 0,025 %). Las fracciones de producto se neutralizaron con NaHCO₃ saturado, se extrajeron con 5:1 de CH₂Cl₂:MeOH (2 x), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

5 Calc. para C₂₃H₂₄F₂N₇O₂S [M+H]⁺ 500, encontrado 500.

Ejemplo 495

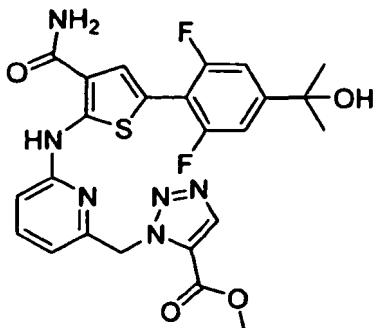
10

1-[(6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il)metil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida

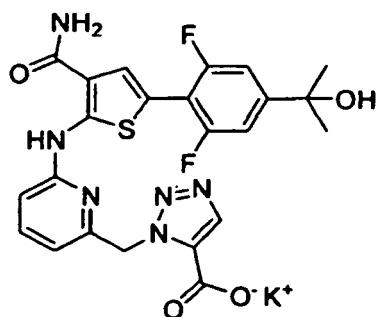
**Etapa 1: 1-[(6-Bromopiridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo**

15 Se combinaron 2-(azidometil)-6-bromopiridina (Ejemplo 470 Etapa 1) (600 mg, 2,82 mmol) y propiolato de metilo (355 µl, 4,22 mmol) en tolueno (10 ml) y se agitaron a refluro durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-100 %/hexanos), mediante lo que se consiguió una buena separación de los dos productos regioisoméricos. Los análisis por TLC, CL/EM y RMN ¹H confirmaron que el primer punto (menos polar, F_r mayor) correspondía al regioisómero deseado. El compuesto del título se aisló en forma de un aceite incoloro. Calc. para C₁₀H₁₀BrN₄O₂ [M+H]⁺ 297, encontrado 297.

20

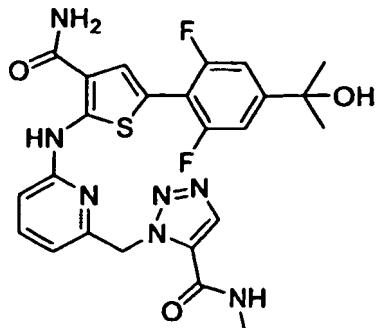
**Etapa 2: 1-[(6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo**

25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (166 mg, 0,56 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (175 mg, 0,56 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1. Calc. para C₂₄H₂₃F₂N₆O₄S [M+H]⁺ 529, encontrado 529.



Etapa 3: 1-[(6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato potásico

- 5 Se recogió 1-[(6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (125 mg, 0,24 mmol) en THF (3,0 ml)/MeOH (3,0 ml) y se añadió KOH (1,0 M, 355 µl, 0,355 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se concentró, se resuspendió en MeOH y se concentró de nuevo para dar el compuesto del título como la sal potásica en forma de un sólido de color amarillo. Calc. para $C_{23}H_{21}F_2N_6O_4S$ $[M+H]^+$ 515, encontrado 515.



- 10 Etapa 4: 1-[(6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il]metil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida

- Se combinaron 1-[(6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato potásico (131 mg, 0,24 mmol), HOBT (72,6 mg, 0,47 mmol), EDC (91 mg, 0,47 mmol) y clorhidrato de metilamina (48 mg, 0,71 mmol) en DMF (5,0 ml) y se añadió DIEA (124 µl, 0,71 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y CH₂Cl₂, y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

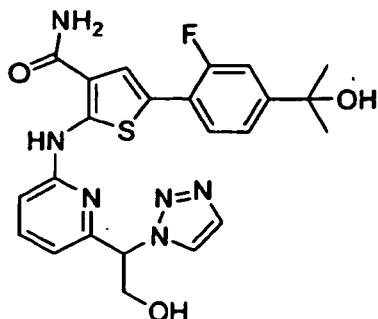
Calc. para $C_{24}H_{24}F_2N_7O_3S$ $[M+H]^+$ 528, encontrado 528.

Se prepararon ejemplos adicionales por procedimientos similares a los descritos anteriormente.

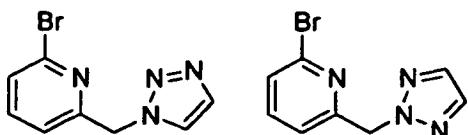
20

TABLA 47

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización $[M+H]^+$
496		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-((5-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 515, encontrado 515

Ejemplo 497

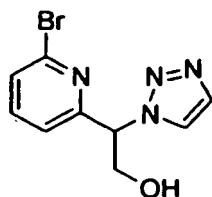
5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[2-hidroxi-1-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida



5

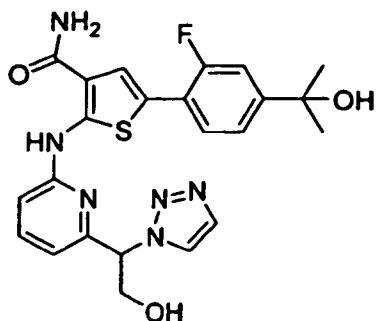
Etapa 1: 2-Bromo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piridina and 2-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)piridina

Se combinaron 2-bromo-6-(bromometil)piridina (Ejemplo 190, Etapa 1) (1,50 g, 5,98 mmol), 1H-1,2,3-triazol (520 ml, 8,97 mmol) y K_2CO_3 (1,652 g, 11,96 mmol) en DMF (5,0 ml) y se agitaron a 50 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/hexanos) separó los dos productos regiosoméricos para proporcionar 2-bromo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piridina (F_r menor) y 2-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)piridina (F_r mayor) en forma de sólidos incoloros. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrN}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239, encontrado 239.



15 **Etapa 2: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-2-(1H-1,2,3-tiazol-1-il)etanol**

Una solución de $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (370 μl , 2,59 mmol) en THF (3,0 ml) se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota n-butillitio (970 μl , 2,43 mmol). Después de agitar durante 15 minutos a -20 °C, la solución incolora se enfrió a -78 °C antes de añadir gota a gota 2-bromo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piridina (200 mg, 0,84 mmol) en THF (2,0 ml) durante 30 minutos. Después de agitar durante 30 minutos más a -78 °C, se añadió gota a gota 1H-benzotriazol-1-metanol (250 mg, 1,67 mmol) en THF (5,0 ml) durante 25 minutos. La solución se agitó a -78 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió (mientras se enfriaba) con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Calc. para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269, encontrado 269.



Etapa 3: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[2-hidroxi-1-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]piridin-2-il)aminotiofeno-3-carboxamida

5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol (110 mg, 0,41 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (120 mg, 0,41 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1.
Calc. para C₂₃H₂₄FN₆O₃S [M+H]⁺ 483, encontrado 483.

Se prepararon ejemplos adicionales por procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente y se ilustran en la siguiente tabla.

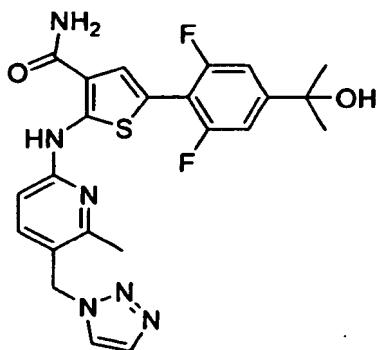
10

TABLA 48

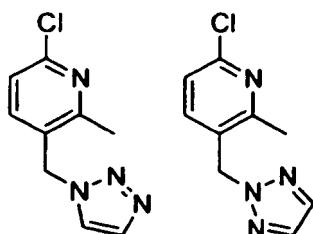
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
498		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[2-hidroxi-1-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]piridin-2-il)aminotiofeno-3-carboxamida	Calc. 453, encontrado 453
499		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[2-hidroxi-1-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]piridin-2-il)aminotiofeno-3-carboxamida	Calc. 471, encontrado 471
500		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[2-hidroxi-1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil]piridin-2-il)aminotiofeno-3-carboxamida	Calc. 471, encontrado 471

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
501		5-(4-clorofenil)-2-{[6-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)piridin-2-yl]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 411, encontrado 411
502		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(1H-pirazol-1-ylmethyl)piridin-2-yl]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 470, encontrado 470
503		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(1H-imidazol-1-ylmethyl)piridin-2-yl]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 470, encontrado 470
504		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)piridin-2-yl]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 471, encontrado 471
505		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[5-(2H-1,2,3-triazol-2-ylmethyl)piridin-2-yl]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 471, encontrado 471

Ejemplo 506

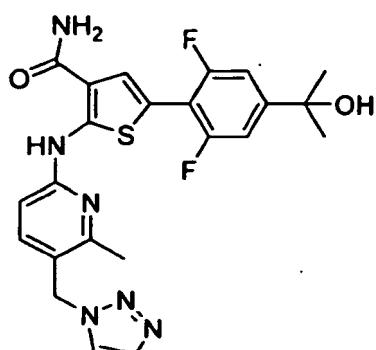
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-metil-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



5

Etapa 1: 6-Chloro-2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piridina and 6-chloro-2-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)piridina

Se combinaron 3-(bromometil)-6-cloro-2-metilpiridina (Ejemplo 421, Etapa 2) (1,00 g, 4,54 mmol), 1H-1,2,3-triazol (315 µl, 5,44 mmol) y K₂CO₃ (1,25 g, 9,07 mmol) en DMF (8,0 ml) y se agitaron a 50 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25-100 %/hexanos) consiguió la separación de los dos productos regiosoméricos. La banda más polar (F_r menor) correspondió a 6-chloro-2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piridina (sólido incoloro) y la banda menos polar (F_r mayor) correspondió a 6-chloro-2-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)piridina (aceite incoloro). Calc. para C₉H₁₀BrClN₄ [M+H]⁺ 209, encontrado 209.



15

Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-metil-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

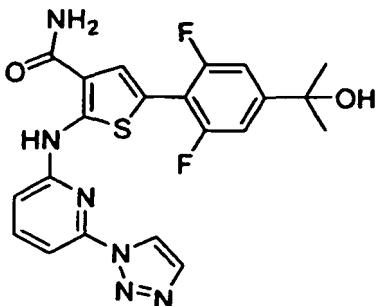
El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-chloro-2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piridina (83 mg, 0,40 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (130 mg, 0,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1.

Calc. para C₂₃H₂₃F₂N₆O₂S [M+H]⁺ 485, encontrado 485.

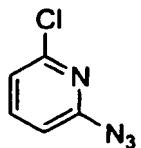
Se prepararon ejemplos adicionales por procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 49

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
507		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 485, encontrado 485

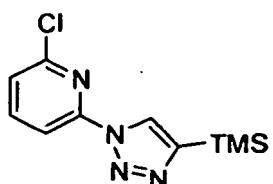
Ejemplo 508

5 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: 2-Azido-6-cloropiridina**

Se suspendió 2-cloro-6-hidrazinopiridina (3,00 g, 20,90 mmol) en agua (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl concentrado (3,00 ml, 36,5 mmol) para disolver el material de partida y alcanzar un pH de ~1. Se añadió gota a gota nitrito sódico (1,73 g, 25,07 mmol) en agua (10 ml). La suspensión espesa se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-10 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

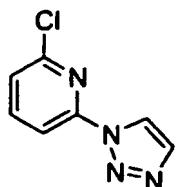
15 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (t, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H). Calc. para C₅H₄ClN₄ [M+H]⁺ 155, encontrado 155.



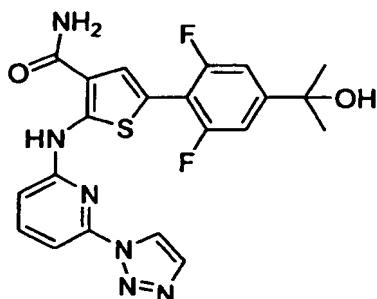
Etapa 2: 2-Cloro-6-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridina

Se combinaron 2-azido-6-cloropiridina (500 mg, 3,24 mmol) y trimetilsililacetileno (545 μ l, 3,88 mmol) en t-BuOH (5,0 ml) y agua (3,0 ml). Se añadió CuSO₄·5H₂O (40 mg, 0,16 mmol) en agua (1,0 ml), seguido de ascorbato sódico (128 mg, 0,65 mmol) en agua (1,0 ml).

- 5 La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para C₁₀H₁₄CIN₄Si [M+H]⁺ 253, encontrado 253.

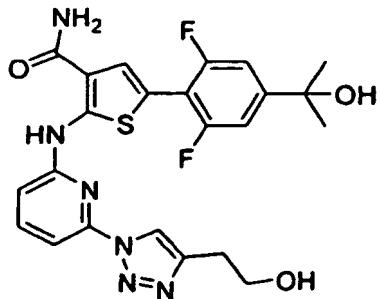
**10 Etapa 3: 2-Cloro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina**

A una solución de 2-cloro-6-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridina (675 mg, 2,67 mmol) en THF, (10 ml) se le añadió TBAF (1,0 M en THF, 8,01 ml, 8,01 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-60 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para C₇H₆CIN₄ [M+H]⁺ 181, encontrado 181.

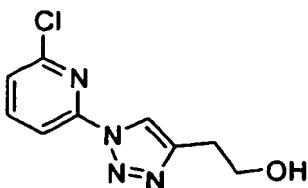
**Etapa 4: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)aminotiofeno-3-carboxamida}**

- 20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-cloro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (72 mg, 0,40 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (125 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1.

Calc. para C₂₁H₁₉F₂N₆O₂S [M+H]⁺ 457, encontrado 457.

Ejemplo 509

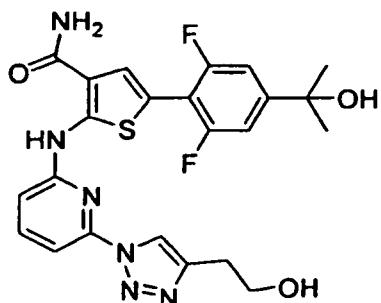
- 25 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[4-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: 2-[1-(6-Chloropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etanol**

Se combinaron 2-azido-6-cloropiridina (Ejemplo 508 Etapa 1) (500 mg, 3,24 mmol) y 3-butin-1-ol (320 μ l, 4,21 mmol) en t-BuOH (5,0 ml) y agua (3,0 ml). Se añadió CuSO₄·5H₂O (40 mg, 0,16 mmol) en agua (1,0 ml), seguido de ascorbato sódico (128 mg, 0,65 mmol) en agua (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar un residuo de color amarillo. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para C₉H₁₀CIN₄O [M+H]⁺ 225, encontrado 225.

5

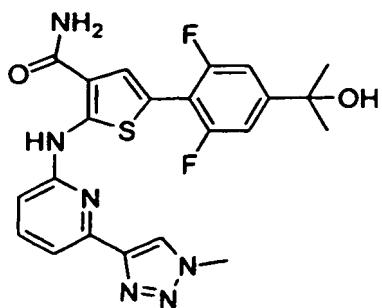
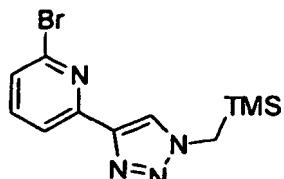
10

**Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[4-2-(hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-[1-(6-cloropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etanol (90 mg, 0,40 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (125 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1.

15

Calc. para C₂₃H₂₃F₂N₆O₃S [M+H]⁺ 501, encontrado 501.

Ejemplo 510**5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida**

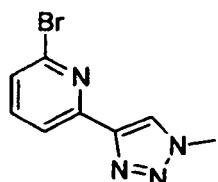
20

Etapa 1: 2-Bromo-6-{1-[(trimethylsilyl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-4-il}piridina

Se combinaron 2-bromo-6-ethinylpiridina (Ejemplo 465, Etapa 1) (350 mg, 1,92 mmol) y trimetilsililmetil azida (323 mg, 2,50 mmol) en t-BuOH (4,0 ml) y agua (3,0 ml). Se añadió CuSO₄·5H₂O (24 mg, 0,096 mmol) en agua (0,50 ml),

seguido de ascorbato sódico (76 mg, 0,39 mmol) en agua (0,50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para dar un residuo de color amarillo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$ 311, encontrado 311.

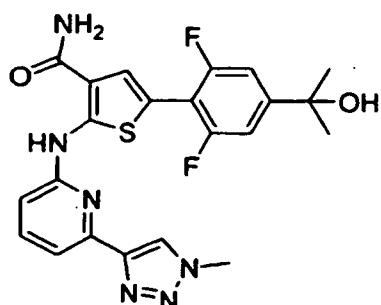
5



Etapa 2: 2-Bromo-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina

A una solución de 2-bromo-6-{1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}piridina (550 mg, 1,77 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TBAF (1,0 M en THF, 5,30 ml, 5,30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. 10 Posteriormente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrN}_4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 239, encontrado 239.

10

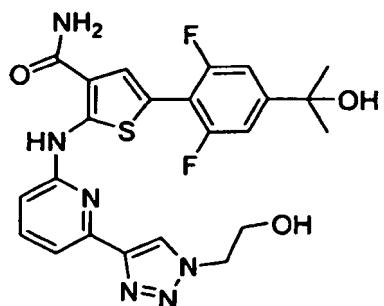


15 **Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-idroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-yl)amino]tiofeno-3-carboxamida**

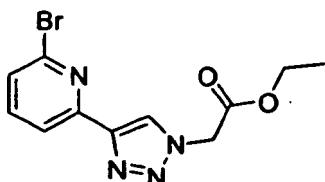
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-bromo-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina (96 mg, 0,40 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (125 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1.

20 Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$ 471, encontrado 471.

Ejemplo 511



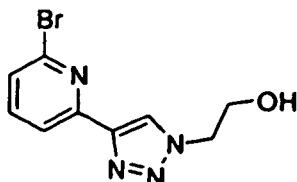
5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-yl)amino]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: [4-6-Bromopiridin-2-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetato de etilo

Se combinaron 2-bromo-6-etinilpiridina (Ejemplo 465, Etapa 1) (350 mg, 1,92 mmol) y azidoacetato de etilo (1,08 ml, 1,92 mmol) en t-BuOH (4,0 ml) y agua (2,0 ml). Se añadió CuSO₄·5H₂O (24 mg, 0,096 mmol) en agua (1,0 ml), seguido de ascorbato sódico (76 mg, 0,39 mmol) en agua (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar un residuo de color amarillo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-30 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para C₁₁H₁₂BrN₄O₂ [M+H]⁺ 311, encontrado 311.

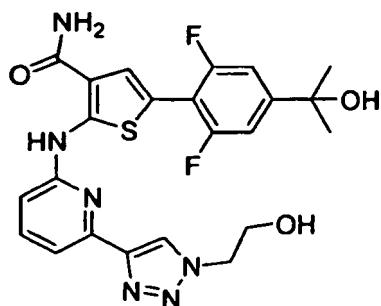
10



Etapa 2: 2-[4-(6-Bromopiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]etanol

A una solución de NaBH₄ (60 mg, 1,58 mmol) en MeOH (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió [4-(6-bromopiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetato de etilo (245 mg, 0,79 mmol) en MeOH (7,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de una goma incolora. Calc. para C₉H₁₀BrN₄O [M+H]⁺ 269, encontrado 269.

15



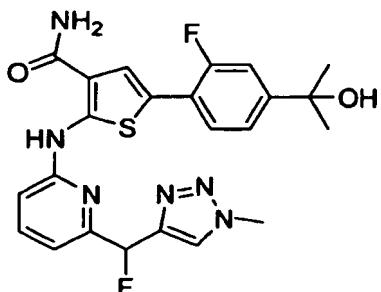
20

Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-(6-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-trazol-4-il]piridin-2-il)-amino)tiofeno-3-carboxamida

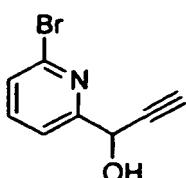
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-[4-(6-bromopiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il] etanol (108 mg, 0,40 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiopheno-3-carboxamida (125 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1.

Calc. para C₂₃H₂₃F₂N₆O₃S [M+H]⁺ 501, encontrado 501.

25

Ejemplo 512

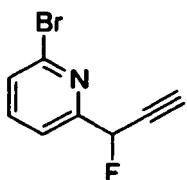
5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[fluoro(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]piridin-2-ilamino)tiofeno-3-carboxamida



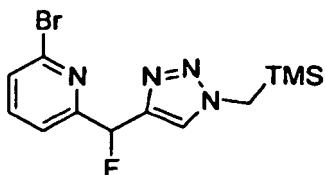
5

Etapa 1: 1-(6-Bromopiridin-2-il)prop-2-in-1-ol

Se disolvió 6-bromo-2-piridina carboxaldehído (3,00 g, 16,13 mmol) en THF (50 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió bromuro de etinilmagnesio (0,5 M en THF, 45,2 ml, 22,58 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se detuvo con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Calc. para C₈H₇BrNO [M+H]⁺ 212, encontrado 212.

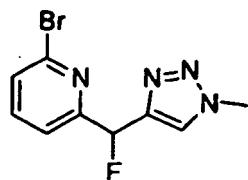
**Etapa 2: 2-Bromo-6-(1-fluoroprop-2-in-1-il)piridina**

15 Se disolvió 1-(6-bromopiridin-2-il)prop-2-en-1-ol (1,06 g, 5,00 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminaazufre (925 µl, 7,00 mmol) y la solución de color pardo se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-15 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. Calc. para C₈H₆BrFN [M+H]⁺ 214, encontrado 214.

**Etapa 3: 2-Bromo-6-(fluoro (1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piridina**

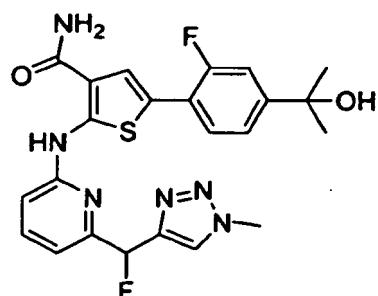
25 Se combinaron 2-bromo-6-(1-fluoroprop-2-in-1-il)piridina (520 mg, 2,43 mmol) y trimetilsililmetil azida (377 mg, 2,92 mmol) en t-BuOH (5,0 ml) y agua (3,0 ml). Se añadió CuSO₄·5H₂O (30 mg, 0,12 mmol) (1,0 ml), seguido de ascorbato sódico (96 mg, 0,49 mmol) en agua (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar un residuo de color pardo que se purificó por cromatografía

ultrarrápida (EtOAc al 0-30 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para $C_{12}H_{17}BrFN_4Si$ [M+H]⁺ 343, encontrado 343.



Etapa 4: 2-Bromo-6-[fluoro (1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)methyl]piridina

- 5 A una solución de 2-bromo-6-(fluoro{1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil)piridina (500 mg, 1,46 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TBAF (1,0 M en THF, 4,37 ml, 4,37 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para $C_9H_9BrFN_4$ [M+H]⁺ 271, encontrado 271.

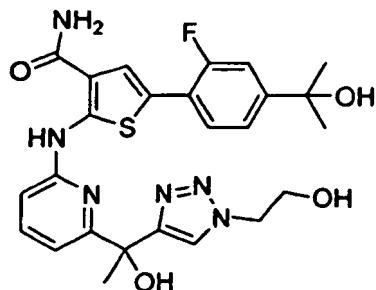


Etapa 5: 5-[2-Fluoro-4-fluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil-2-((6-[fluoro(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)methyl]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida

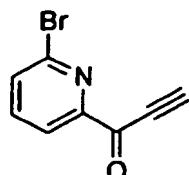
- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-bromo-6-[fluoro(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)methyl]piridina (111 mg, 0,41 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (120 mg, 0,41 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1.

Calc. para $C_{23}H_{23}F_2N_6O_2S$ [M+H]⁺ 485, encontrado 485.

Ejemplo 513



- 20 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{1-hidroxi-1-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]ethyl}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

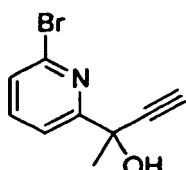


Etapa 1: 1-(6-Bromopiridin-2-il)prop-2-in-1-ona

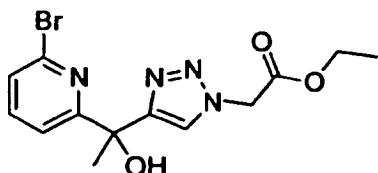
A una solución de 1-(6-bromopiridin-2-il) prop-2-in-1-ol (Ejemplo 512 Etapa 1) (1,00 g, 4,72 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (4,00 g, 9,43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con Na₂S₂O₃ al 20 %. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-25 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

5

Calc. para CH₈H₅BrNO [M+H]⁺ 210, encontrado 210.

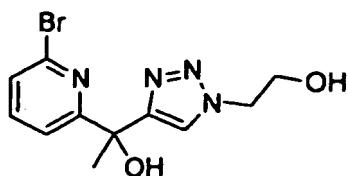
**Etapa 2: 2-(6-Bromopiridin-2-il)but-3-in-2-ol**

- 10 Se disolvió 1-(6-bromopiridin-2-il)prop-2-in-1-ona (840 mg, 4,00 mmol) en THF (20 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3,0 M en THF, 1,60 ml, 4,80 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se inactivó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Calc. para C₉H₉BrNO [M+H]⁺ 226, encontrado 226.
- 15

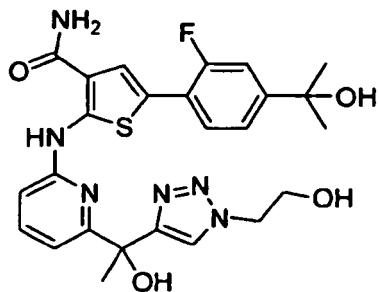
**Etapa 3: {4-[1-(6-Bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetato de etilo**

- 20 Se combinaron 2-(6-bromopiridin-2-il)but-3-in-2-ol (300 mg, 1,33 mmol) y azidoacetato de etilo (0,82 ml, 1,46 mmol) en t-BuOH (3,0 ml) y agua (1,0 ml). Se añadió CuSO₄·5H₂O (17 mg, 0,066 mmol) en agua (1,0 ml), seguido de ascorbato sódico (53 mg, 0,27 mmol) en agua (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Calc. para C₁₃H₁₆BrN₄O₃ [M+H]⁺ 355, encontrado 355.

25

**Etapa 4: 1-(6-Bromopiridin-2-il)-1-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etanol**

- 30 A una solución de NaBH₄ (92 mg, 2,42 mmol) en MeOH (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió {4-[1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetato de etilo (430 mg, 1,21 mmol) en MeOH (7,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x) y 5:1 de CH₂Cl₂:MeOH (5 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-5 %/EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para C₁₁H₁₄BrN₄O₂ [M+H]⁺ 313, encontrado 313.



Etapa 5: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{1-hidroxi-1-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(6-bromopiridin-2-il)-1-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etanol (128 mg, 0,41 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (120 mg, 0,41 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1.

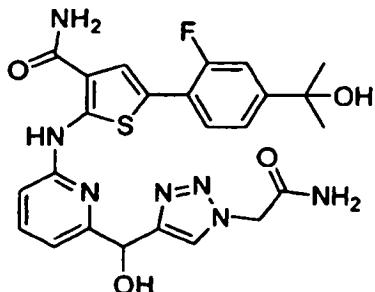
Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527, encontrado 527.

Se prepararon ejemplos adicionales por procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente y se ilustran en la siguiente tabla.

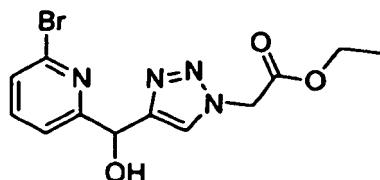
10

TABLA 50

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización $[\text{M}+\text{H}]^+$
514		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{1-hidroxi-1-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 483, encontrado 483
515		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{1-hidroxi-1-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 513, encontrado 513
516		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{1-hidroxi-1-[1-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 497, encontrado 497

Ejemplo 517

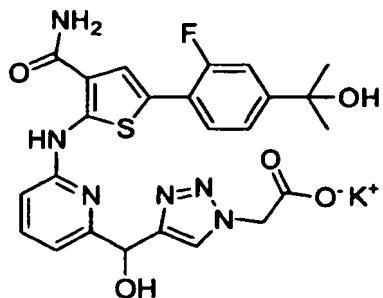
2-((6-((1-(2-amino-2-oxoethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(hydroxi)methyl)piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hydroxy-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



5

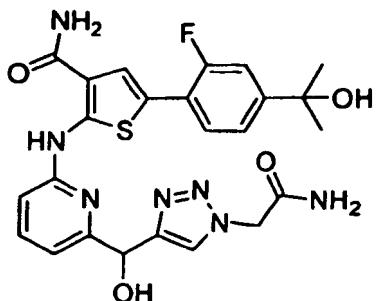
Etapa 1: {4-[(6-bromopiridin-2-il)(hidroxi)methyl]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetato de etilo

Se combinaron 1-(6-bromopiridin-2-il)prop-2-in-1-ol (Ejemplo 512, Etapa 1) (500 mg, 2,36 mmol) y azidoacetato de etilo (1,46 ml, 2,59 mmol) en t-BuOH (5,0 ml) y agua (3,0 ml). Se añadió $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (29 mg, 0,12 mmol) en agua (1,0 ml), seguido de ascorbato sódico (93 mg, 0,47 mmol) en agua (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341, encontrado 341.



15 **Etapa 2: {4-[(6-((3-(Aminocarbonil)-5-{2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil}-2-tienil)amino)piridin-2-il)(hidroxi)methyl]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetato potásico**

Se combinaron {4-[(6-bromopiridin-2-il)(hidroxi)methyl]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetato de etilo (203 mg, 0,60 mmol), 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (175 mg, 0,60 mmol), Pd_2dba_3 (54 mg, 0,059 mmol), X-Phos (142 mg, 0,30 mmol) y K_2CO_3 (90 mg, 0,65 mmol) en un vial, cerrado herméticamente y evacuado/cargado de nuevo con nitrógeno. Se añadió t-amil alcohol desgasificado (1,50 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a 100 °C durante una noche. Despues, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de Celite, se combinó con sílice y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40-100 %/hexanos, después MeOH al 0-10 %/EtOAc) proporcionó una mezcla de productos de éster metílico (80 % por CL/EM) y éster étílico (20 % por CL/EM), en forma de un sólido de color amarillo (transesterificado debido al MeOH usado en el tratamiento). Este material (185 mg) se recogió en THF (3,0 ml)/MeOH (3,0 ml) y se añadió KOH (1,0 M, 513 μl , 0,513 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró, se resuspendió en MeOH y se concentró de nuevo para dar la sal del título en forma de un sólido de color amarillo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_6\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527, encontrado 527.



Etapa 3: 2-((6-((1-(2-Amino-2-oxoethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(hidroxi)metil)piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

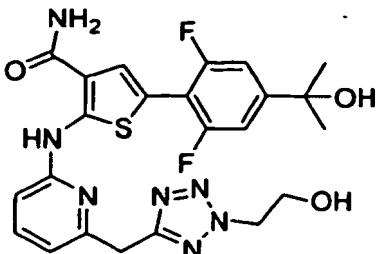
Se combinaron {4-[(6-((3-aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il](hidroxi)metil}-1H-1,2,3-triazol-1-il acetato potásico (96 mg, 0,17 mmol), HOBT (52 mg, 0,34 mmol), EDC (65 mg, 0,34 mmol) y NH₄Cl (46 mg, 0,85 mmol) en DMF (3,0 ml) y se añadió DIEA (89 µl, 0,51 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 10-70 %/agua p/TFA al 0,025 %). El producto aislado tuvo suficiente pureza, por lo que se realizó cromatografía ultrarrápida (carga seca, MeOH al 0-10 %/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para C₂₄H₂₅FN₇O₄ [M+H]⁺ 526, encontrado 526.

Se preparó un ejemplo adicional por procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente y se ilustra en la siguiente tabla.

TABLA 51

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
518	<p>The structure shows a complex molecule with a central triazolo[4,1-b]thiophene ring. Attached to the nitrogen of the triazole is a 2-amino-2-oxoethyl group. Attached to the same nitrogen is a 1H-1,2,3-triazol-4-il group. Attached to the ring at position 6 is a 5-hydroxy-1-methyl-1-phenylpentan-2-yl group. Attached to the ring at position 5 is a 2-fluoro-4-hydroxy-1-methylphenyl group. Attached to the ring at position 2 is a carboxamido group (-NH-C(=O)-NMe₂).</p>	2-((6-((1-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-il)(hidroxi)metil)piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ 554, encontrado 554

15 Ejemplo 519

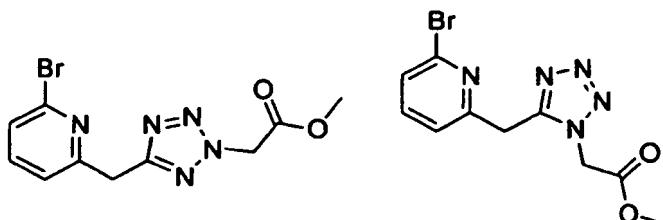


5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-((2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il)metil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida

Etapa 1: 2-Bromo-6-(2H-tetrazol-5-il)piridina

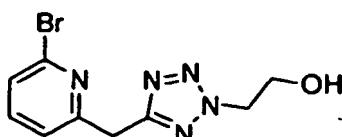
Se combinaron (6-bromopiridin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 235, Etapa 1) (1,00 g, 5,08 mmol), NaN₃ (396 mg, 6,09 mmol) y ZnBr₂ (1,14 g, 5,08 mmol) en agua (10 ml) en un vial con tapón de rosca, se cerró herméticamente y se agitaron

vigorosamente a 110 °C durante 18 h. La suspensión se filtró y el sólido aislado se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para $C_7H_7BrN_5 [M+H]^+$ 240, encontrado 240.



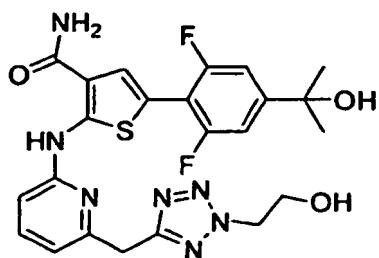
5 Etapa 2: {5-[(6-Bromopiridin-2-il)metil]-2H-tetrazol-2-il}acetato de metilo y {5-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-1H-tetrazol-1-il}acetato de metilo

Se combinaron 2-bromo-6-(2H-tetrazol-5-ilmetil)piridina (605 mg, 2,52 mmol), K_2CO_3 (697 mg, 5,04 mmol) y bromoacetato de metilo (477 μ l, 5,04 mmol) en DMF (10 ml) y se agitaron a 50 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-100 %/hexanos) permitió la separación de los productos regioisoméricos. El {5-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-2H-tetrazol-2-il}acetato de metilo (aceite incoloro) correspondió a la banda menos polar (F_r mayor) y el {5-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-1H-tetrazol-1-il}acetato de metilo (goma incolora) correspondió a la banda más polar (F_r menor). Calc. para $C_{10}H_{11}BrN_5O_2 [M+H]^+$ 312, encontrado 312.



15 Etapa 3: 2-{5-[(6-Bromopiridin-2-il)metil]-2H-tetrazol-2-il}etanol

A una solución de $NaBH_4$ (92 mg, 2,44 mmol) en MeOH (4,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió {5-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-2H-tetrazol-2-il}acetato de metilo (380 mg, 1,22 mmol) en MeOH (6,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Despues, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de una goma incolora. Calc. para $C_9H_{11}BrN_5O [M+H]^+$ 284, encontrado 284.



Etapa 4: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)feniil]-2-[{6-[(2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il)metil]piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida

25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-{5-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-2H-tetrazol-2-il}etanol (114 mg, 0,40 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)feniil]tiofeno-3-carboxamida (125 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el Procedimiento general en el Ejemplo 1.

Calc. para $C_{23}H_{24}F_2N_7O_3S [M+H]^+$ 516, encontrado 516.

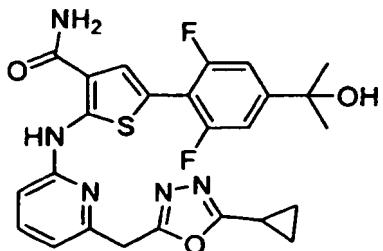
Se prepararon ejemplos adicionales por procedimientos similares a los descritos anteriormente.

TABLA 52

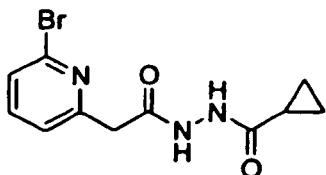
Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización $[M+H]^+$
520		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[[1-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5-il]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 516, encontrado 516
521		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 498, encontrado 498
522		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[[1-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5-il]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 498, encontrado 498
523		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 486, encontrado 486
524		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 486, encontrado 486

(Continuación)

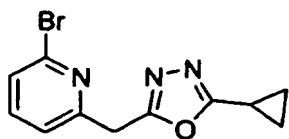
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización $[M+H]^+$
525		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((2-methyl-2H-tetrazol-5-il)methyl)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 468, encontrado 468
526		5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((1-methyl-1H-tetrazol-5-il)methyl)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 468, encontrado 468

Ejemplo 527

- 5 2-((6-((5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)methyl)piridin-2-il)amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

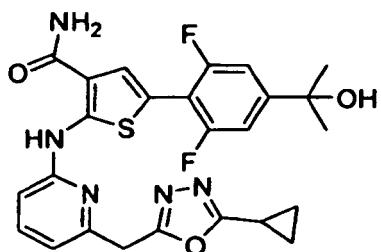
**Etapa 1: N'-(2-(6-Bromopiridin-2-il)acetil)ciclopropanocarbohidrazida**

- 10 Se combinaron ácido (6-bromopiridin-2-il)acético (Ejemplo 235, Etapa 2) (41 % en peso, 1,50 g, 2,85 mmol), EDC (1,64 g, 8,54 mmol), HOBT (872 mg, 5,69 mmol) e hidrazida del ácido ciclopropanocáboxílico (570 mg, 5,69 mmol) en DMF (15 ml) y se añadió DIEA (994 μ l, 5,69 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación de la DMF, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con 5:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo sólido se trituró con CH_2Cl_2 y se filtró para aislar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[M+H]^+$ 298, encontrado 298.



Etapa 2: 2-Bromo-6-[(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]piridina

Se combinaron N'-[2-(6-bromopiridin-2-il)acetil]ciclopropanocarbohidrazida (200 mg, 0,67 mmol) y reactivo de Burgess (320 mg, 1,34 mmol) en THF (4,0 ml) y se calentaron a 100 °C durante 25 min en un microondas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para $C_{11}H_{11}BrN_3O$ $[M+H]^+$ 280, encontrado 280.



10 Etapa 3: 2-((6-((5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piridin-2-il)amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

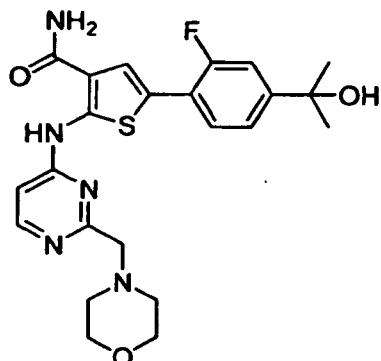
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-bromo-6-[(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]piridina (94 mg, 0,34 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (110 mg, 0,35 mmol) de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1.

Calc. para $C_{25}H_{24}F_2N_5O_3S$ $[M+H]^+$ 512, encontrado 512.

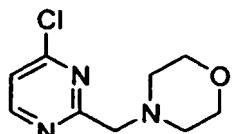
15 Se preparó un ejemplo adicional por procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente y se ilustra en la siguiente tabla.

TABLA 53

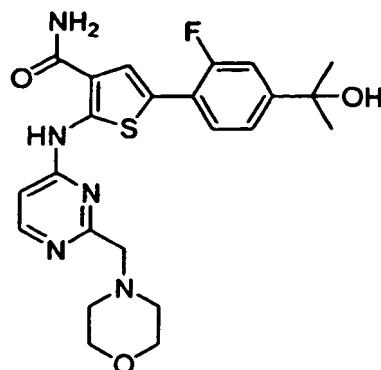
Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
528		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$ 486, encontrado 486

Ejemplo 529

5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil) fenil]-2-{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

5 Etapa 1. 4-[(4-Chloropyrimidin-2-il)metil]morpholina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 45, Etapa 1, usando 4-cloropirimidin-2-carbaldehído (2 g, 14,03 mmol) y morfolina (1,467 ml, 16,84 mmol) como materiales de partida. Calc. para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$: 214, 216, Encontrado: 214, 216.

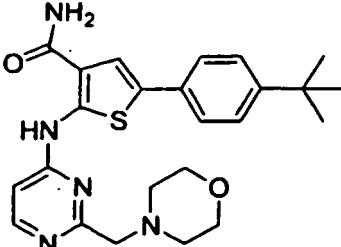
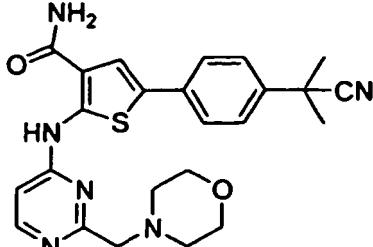
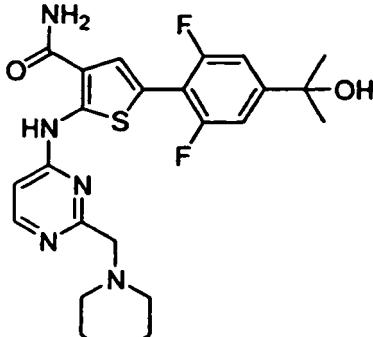
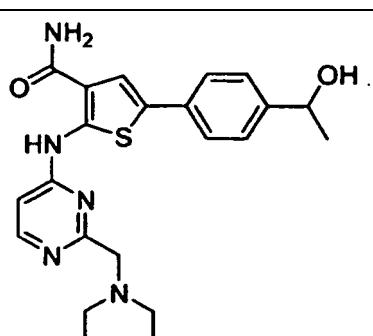
10 Etapa 2. 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[2-(morpholin-4-ylmethyl)pirimidin-4-yl]amino}tiofeno-3-carboxamida

Se combinaron 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (100 mg, 0,34 mmol), 4-[(4-cloropirimidin-2-il)metil]morpholina (72,6 mg, 0,34 mmol), $\text{Pd}_{2}\text{dba}_3$ (31,1 mg, 0,03 mmol), K_2CO_3 (51,6 mg, 0,37 mmol) y X-Phos (81 mg, 0,17 mmol) en un vial para microondas de 2 ml. Se añadió terc-amil alcohol desgasificado (0,7 ml), el vial se evacuó y se cargó de nuevo con N_2 (3 x). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió MeOH y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se combinó con gel de sílice y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-20 %-EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 472, Encontrado: 472.

20 Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 54

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización $[M+H]^+$
530		5-(4-tert-butylfenil)-2-{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452
531		5-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-2-{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 463, encontrado 463
532		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 490, Encontrado: 490
533		5-[4-(1-hidroxietil)fenil]-2-{[2-(morpholin-4-ylmethyl)pyrimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 440, Encontrado: 440

(Continuación)

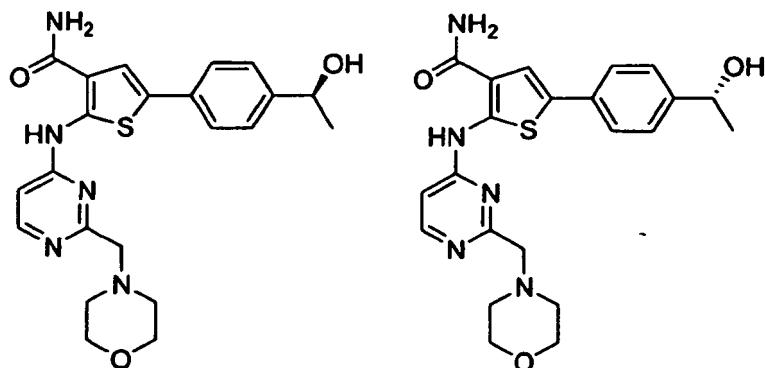
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
534		5-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-2-{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 529, Encontrado: 529
535		5-[4-(hidroximetil)fenil]-2-{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 426, Encontrado: 426
536		2-{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}-5-(6-morpholin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 482, Encontrado: 482
537		5-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil]-2-{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 468, Encontrado: 468

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
538		5-[4-(3-fluorooxetan-3-il)fenil]-2-{[2-(morpholin-4-ylmethyl)pyrimidin-4-yl]amino}thiopheno-3-carboxamide	Calc.: 470, Encontrado: 470
539		5-(4-cianofenil)-2-{[2-(morpholin-4-ylmethyl)pyrimidin-4-yl]amino}thiopheno-3-carboxamide	Calc. 421, encontrado 421
540		2-{[2-(morpholin-4-ylmethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-5-[4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]thiopheno-3-carboxamide	Calc. 463, encontrado 463
541		5-[4-(morpholin-4-ylmethyl)fenil]-2-{[2-(morpholin-4-ylmethyl)pyrimidin-4-yl]amino}thiopheno-3-carboxamide	Calc. 495, encontrado 495
542		5-[4-(morpholin-4-ylcarbonil)fenil]-2-{[2-(morpholin-4-ylmethyl)pyrimidin-4-yl]amino}thiopheno-3-carboxamide	Calc. 509, encontrado 509

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización $[M+H]^+$
543		5-{4-[(acetilamino)metil]fenil}-2-{{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 467, encontrado 467
544		5-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-2-{{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 455, encontrado 455
545		2-{{[2-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]pirimidin-4-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 520, Encontrado: 520

Ejemplo 546

5 5-{4-[(1S)-1-Hidroxietil]fenil}-2-{{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida y 5-{4-[(1R)-1-hidroxietil]fenil}-2-{{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

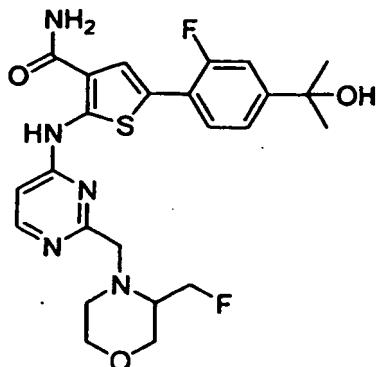
Los enantiómeros de 5-{4-(1-hidroxietil)fenil}-2-{{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 533) (51 mg, 0,116 mmol) se separaron por SFC quiral, columna OD-H, IPA al 30 % + isobutilamina al 0,25 %/CO₂, 10 ml/min, y posteriormente se purificaron por MPLC (MeOH al 0-15 %-DCM) para dar el pico 1 en forma de un

sólido de color amarillo y el pico 2 en forma de un sólido de color amarillo.

Pico 1 - Calc. para $C_{22}H_{26}N_5O_3S$ $[M+H]^+$: 440, Encontrado: 440.

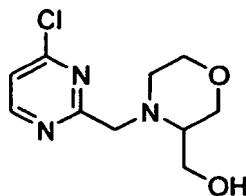
Pico 2 - Calc. para $C_{22}H_{26}N_5O_3S$ $[M+H]^+$: 440, Encontrado: 440.

Ejemplo 547



5

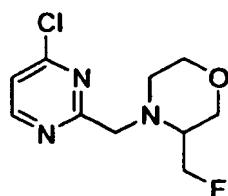
5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-{[3-(fluorometil)morfolin-4-il]metil}pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1. {4-[(4-Chloropirimidin-2-il)metil]morfolin-3-il}metanol

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 45, Etapa 1, usando 4-cloro-pirimidin-2-carbaldehído (0,573 g, 4,02 mmol) y morfolin-3-ilmetanol (0,565 g, 4,82 mmol) como materiales de partida.

Calc. para $C_{10}H_{15}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$: 244, 246, Encontrado: 244, 246.

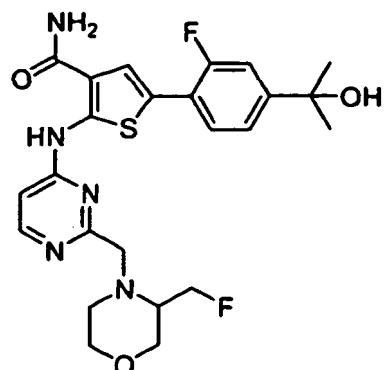


15 Etapa 2. 4-[(4-Chloropirimidin-2-il)metil]-3-(fluorometil)morfolina

Se recogió {4-[(4-chloropirimidin-2-yl)methyl]morpholin-3-yl}metanol (200 mg, 0,821 mmol) en DCM (4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DAST (0,119 ml, 0,903 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 90 minutos. Se añadió NaHCO₃

saturado y los productos se extrajeron en EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 12-100 % hexanos) seguido de HPLC (MeCN al 10-40 % - H₂O) dio el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido.

Calc. para $C_{10}H_{14}ClFN_3O$ $[M+H]^+$: 246, 248, Encontrado: 246, 248.

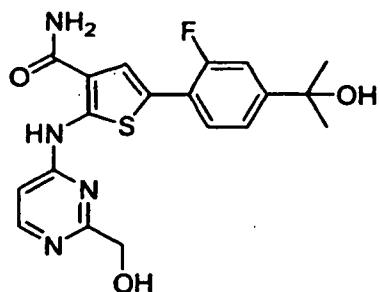


Etapa 3. S-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[{2-({3-(fluorometil)morfolin-4-il}metil)pirimidin-4-il}amino]tiofeno-3-carboxamida

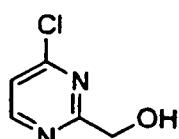
5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (26 mg, 0,09 mmol) y 4-[(4-cloropirimidin-2-il)methyl]-3-(fluorometil)morfolina (21,70 mg, 0,09 mmol) como materiales de partida.

Calc. para C₂₄H₂₈F₂N₅O₃S [M+H]⁺: 504, Encontrado: 504.

Ejemplo 548

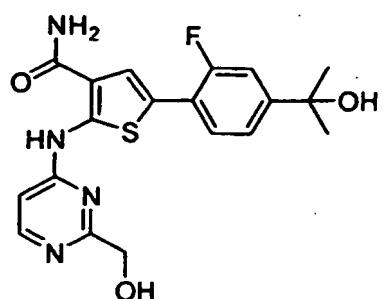


10 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[2-(hidroximetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1. (4-Chloropirimidin-2-il)metanol

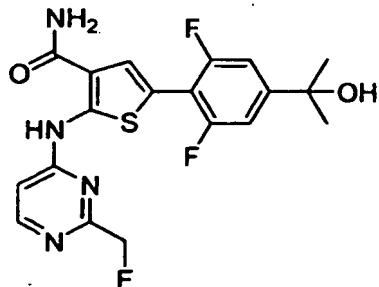
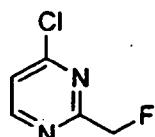
15 Se recogió 4-cloropirimidin-2-carbaldehído (4,53 g, 31,8 mmol) en MeOH (65 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaBH₄ (1,262 g, 33,4 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (600 MHz, DMSO): 8,72 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 5,47 (t, 1 H), 4,55 (d, 2 H).



Etapa 2. 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[2-(hidroximetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida}

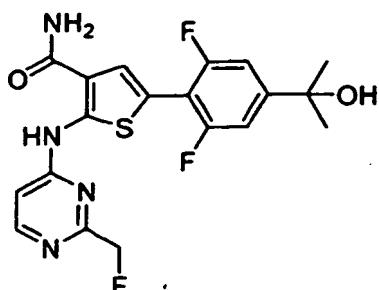
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando (4-cloropirimidin-2-il)metanol (54,0 mg, 0,37 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (100 mg, 0,34 mmol) como materiales de partida.

5 Calc. para $C_{19}H_{20}FN_4O_3S$ [M+H]⁺: 403, Encontrado: 403.

Ejemplo 549**5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[2-(fluorometil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida**

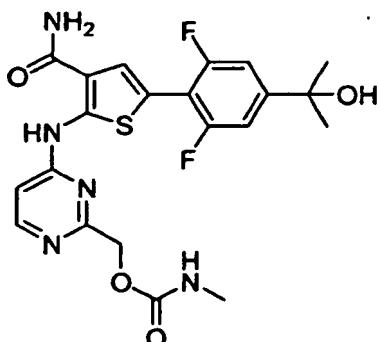
10 Etapa 1. 4-Cloro-2-(fluorometil)pirimidina

Se recogió (4-cloropirimidin-2-il)metanol (Ejemplo 548, Etapa 1) (121 mg, 0,84 mmol) en DCM (2,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DAST (0,122 ml, 0,92 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió NaHCO₃ saturado y los productos se extrajeron en EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 2-40 %-hexanos) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 8,65 (d, 1 H), 7,32 (d, 1H), 5,49 (d, 2 H).

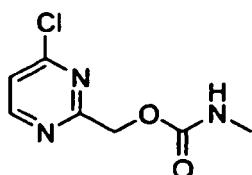
**Etapa 2. 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[2-(fluorometil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 4-cloro-2-(fluorometil)pirimidina (19,71 mg, 0,13 mmol) y 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (42 mg, 0,13 mmol) como materiales de partida.

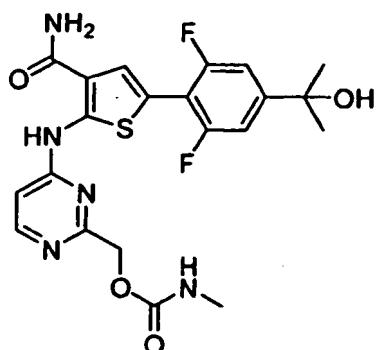
Calc. para $C_{19}H_{18}F_3N_4O_2S$ [M+H]⁺: 423, Encontrado: 423.

Ejemplo 550

Metilcarbamato de [4-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino]pirimidin-2-il]metilo

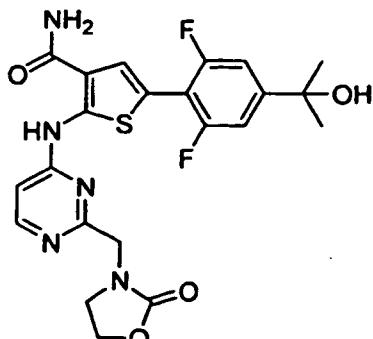
5 Etapa 1. Metilcarbamato de (4-cloropirimidin-2-il)metilo

Se recogieron (4-cloropirimidin-2-il)metanol (Ejemplo 548, Etapa 1) (0,304 g, 2,10 mmol) y cloruro de cobre (I) (0,208 g, 2,10 mmol) en DMF (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió isocianato de metilo (0,120 g, 2,10 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 12-100 %-hexanos) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Calc. para $\text{C}_7\text{H}_9\text{ClN}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 202, 204, Encontrado: 202, 204.

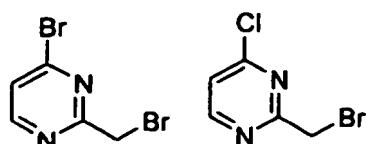
15 Etapa 2. Metilcarbamato de [4-(3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino]pirimidin-2-il]metilo

Se añadieron 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (85 mg, 0,272 mmol), metilcarbamato de (4-cloropirimidin-2-il)metilo (54,9 mg, 0,272 mmol), Pd_2dba_3 (24,92 mg, 0,027 mmol), K_2CO_3 (41,4 mg, 0,299 mmol) y X-Phos (64,9 mg, 0,136 mmol) a un vial para microondas de 5 ml. Se añadió terc-amil alcohol desgasificado (0,6 ml), el vial se evacuó y se cargó de nuevo con N_2 (3 x). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron MeOH y gel de sílice, y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo dos veces por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %-DCM) dio metilcarbamato de [4-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino]pirimidin-2-il]metilo en forma de un sólido de color beige después de la trituración en DCM.

Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 478, Encontrado: 478.

Ejemplo 551

5-[2,6-Difluoro4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{2-[{2-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]pirimidin-4-il}amino]tiofeno-3-carboxamida

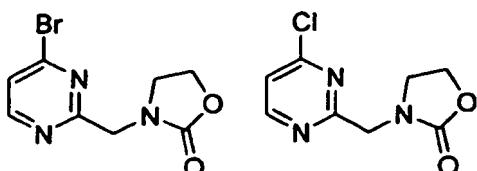


5

Etapa 1. 2-Bromometil)-4-bromopirimidina and 2-(bromometil)-4-cloropirimidina

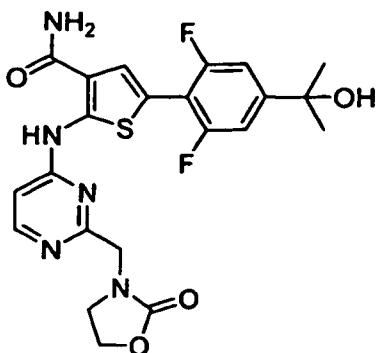
Se recogió (4-cloropirimidin-2-il) metanol (Ejemplo 548, Etapa 1) (0,742 g, 5,13 mmol) en DCM (15 ml) y se enfrió a 0 °C antes de añadir tribromuro de fósforo (0,968 ml, 10,27 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota NaHCO₃ saturado y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 2-40 %-hexanos) dio una mezcla 1,5:1 de mezcla de 2-(bromometil)-4-bromopirimidina (A) y 2-(bromometil)-4-cloropirimidina (B) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

A - Calc. para C₅H₅Br₂N₂ [M+H]⁺: 251, 253, 255, Encontrado: 251, 253, 255, B - Calc. para C₅H₅BrClN₂ [M+H]⁺: 207, 209, 211, Encontrado: 207, 209, 211.

Etapa 2. 3-[(4-Bromopirimidin-2-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona y 3-[(4-cloropirimidin-2-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se recogió 2-oxazolidinona (55,1 mg, 0,63 mmol) en THF (2 ml) y se añadió hidruro sódico (25,3 mg, 0,63 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió una mezcla de 2-(bromometil)-4-cloropirimidina (35 mg, 0,17 mmol) y 4-bromo-2-(bromometil)pirimidina (63,7 mg, 0,25 mmol) en THF (1 ml) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió NH₄Cl saturado y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40-100 %-hexanos) dio una mezcla 1,7:1 de 3-[(4-bromopirimidin-2-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona y 3-[(4-cloropirimidin-2-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO) (*representa producto de cloro): 8,76 (d, J = 5,4 Hz, 1 H) *, 8,62 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 5,4 Hz, 1 H) *, 4,55 (s, 2 H) *, 4,54 (s, 2 H), 4,31 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,3 (t, J = 7,8 Hz, 2 H) *, 3,63 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,63 (t, J = 7,8 Hz, 2 H) *.



Etapa 3. 5-[2,6-Difluoro4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

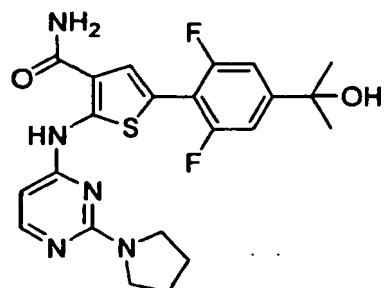
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (85 mg, 0,27 mmol) y la mezcla de 3-[(4-cloropirimidin-2-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (21,5 mg, 0,10 mmol) y 3-[(4-bromopirimidin-2-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (44,2 mg, 0,17 mmol) como materiales de partida.

Calc. para $C_{22}H_{22}F_2N_5O_4S$ $[M+H]^+$: 490, Encontrado: 490.

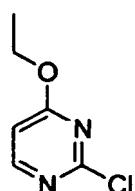
10 Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 55

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización $[M+H]^+$
552		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino)metil]pirimidin-4-ilamino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 514, Encontrado: 514
553		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino)metil]pirimidin-3-ilamino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 514, Encontrado: 514
554		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-[(2-hidroxi-1,2dimetilpropil)amino]metil)pirimidin-4-ilamino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 506, Encontrado: 506

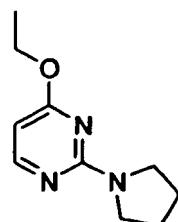
Ejemplo 555

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

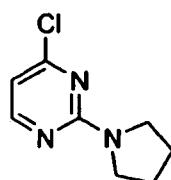
5 **Etapa 1. 2-Chloro-4-ethoxypyrimidina**

A una solución de 2,4-dicloropirimidina (20 g, 0,13 mmol) en 240 ml de EtOH anhídro se le añadió lentamente NaOEt 1 M en EtOH durante 2 h a -3 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente orgánico se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre agua y Et₂O. La fase acuosa se extrajo con Et₂O y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,22 (d, 1H), 6,06 (d, 1 H), 4,40 (c, 1 H), 1,35 (t, 1 H).

Etapa 2. 4-Ethoxy-2-pyrrolidin-1-ylpyrimidina

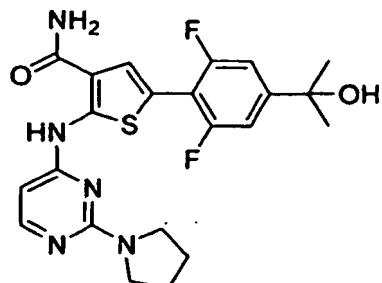
A una solución de 2-cloro-4-ethoxypyrimidina (3 g, 19 mol) en THF (410 ml) se le añadió pirrolidina (2,7 g, 38 mmol) y Et₃N (5,8 g, 57 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflamo durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. Calc. para C₁₀H₁₆N₃O [M+H]⁺: 194, Encontrado: 194.

20 **Etapa 3. 4-Chloro-2-pyrrolidin-1-ylpyrimidina**

Se añadió 4-ethoxy-2-pyrrolidin-1-ylpyrimidina (2,0 g, 10 mol) a 15 ml de POCl₃, seguido de la adición de 0,5 ml de DMF. La mezcla de reacción se irradió en el microondas a 160 °C durante 1,5 h. La mayoría del disolvente se evaporó al

vacío. El residuo se añadió en porciones a hielo-agua que contenía amoníaco. El precipitado se retiró por filtración. El filtrado acuoso se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El precipitado sólido se combinó con el residuo en bruto y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃): 8,10 (d, 1 H), 6,04 (d, 1 H), 3,40~3,60 (m, 4H), 1,90 - 2,00 (m, 4H).

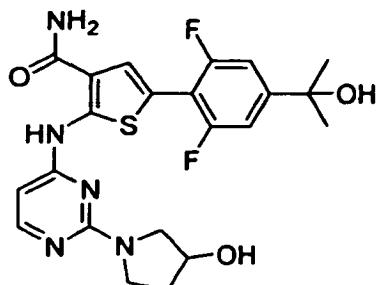


Etapa 4. 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

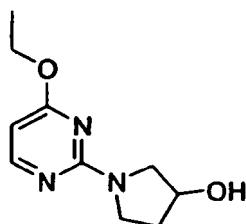
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida and 4-cloro-2-pirrolidin-1-ilpirimidina como materiales de partida.

10 RMN ^1H (400 MHz, d4-MeOH): 7,95 (d, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,11 (d, 1 H), 3,53-3,70 (m, 4 H), 2,00-2,05 (m, 4 H), 1,54 (s, 6 H).

Ejemplo 556

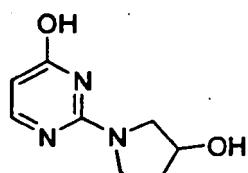


- 15 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



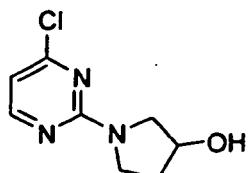
Etapa 1. 1-(4-Etoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-ol

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 555, Etapa 2, usando 2-cloro-4-etoxipirimidina (2,4 g, 15 mol) y pirrolidin-3-ol (1,6 g, 18 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₁₀H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺: 210, Encontrado: 210.



Etapa 2. 2-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-ol

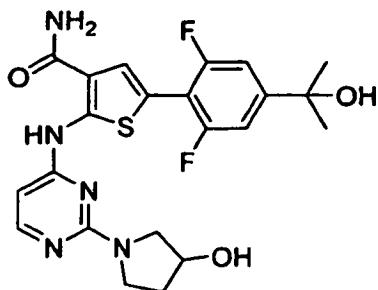
Se combinó 1-(4-etoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-ol (1,0 g, 4,8 mol) con HCl 6 M (24 ml, 144 mmol) y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título. Calc. para $C_8H_{12}N_3O_2 [M+H]^+$: 182, Encontrado: 182.



5

Etapa 3. 1-(4-Cloropirimidin-2-il) pirrolidin-3-ol

A una solución de 2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-ol (4,0 g, 23 mol) en DMF (50 ml) se le añadió POCl_3 (4,2 g, 27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de hielo-agua. La solución resultante se concentró a 60 °C al vacío. El residuo se purificó por HPLC ácida de fase inversa (acetonitrilo al 10-100 %/agua + modificador de TFA al 0,05 %) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, d4-MeOH): 8,22 (d, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 3,60~3,80 (m, 4 H), 2,00 - 2,20 (m, 2 H).

**Etapa 4. 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida**

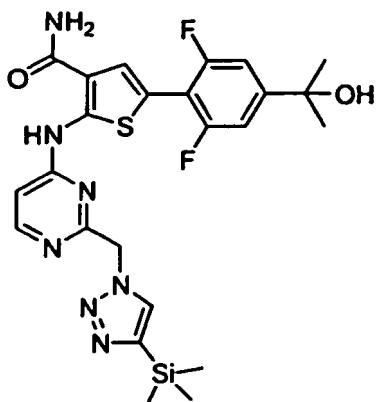
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida y 1-(4-cloropirimidin-2-il)pirrolidin-3-ol como materiales de partida.

Calc. para $C_{22}H_{24}F_2N_5O_3S [M+H]^+$: 476, Encontrado: 476.

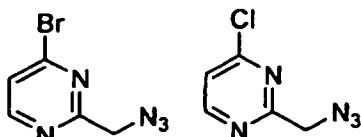
20 Se preparó un ejemplo adicional usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustra en la siguiente tabla.

TABLA 56

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
557		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. $[M+H]^+$: 489, Encontrado: 489

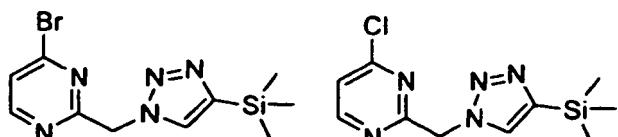
Ejemplo 558

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-{{[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



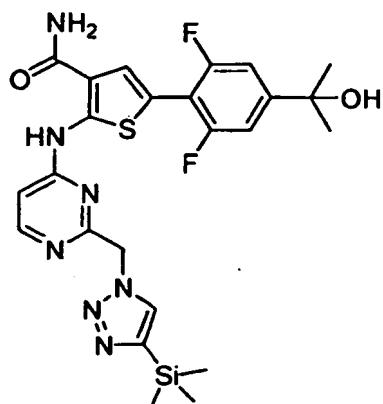
Etapa 1. 2-(Azidometil)-4-bromopirimidina y 2-(azidometil)-4-cloropirimidina

Una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)pirimidina (131 mg, 0,52 mmol) y 2-(bromometil)-4-cloropirimidina (72 mg, 0,35 mmol) (Ejemplo 551, Etapa 1) se recogió en DMSO (1,8 ml). Se añadió azida sódica (85 mg, 1,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x).
10 Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 2-40 %-hexanos) dio una mezcla 1,7:1 de 2-(azidometil)-4-bromopirimidina (A) y 2-(azidometil)-4-cloropirimidina (B) en forma de un sólido de color amarillo pálido. A - Calc. para C₅H₅BrN₅ [M+H]⁺: 214, 216, Encontrado: 214, 216, B - Calc. para C₅H₅ClN₅ [M+H]⁺: 170, 172, Encontrado: 170, 172.



Etapa 2. 4-Bromo-2-{{[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}pirimidina y 4-cloro-2-{{[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}pirimidina

Se recogieron 2-(azidometil)-4-cloropirimidina (39 mg, 0,23 mmol), 2-(azidometil)-4-bromopirimidina (79 mg, 0,37 mmol) y trimetilsilacetileno (0,109 ml, 0,78 mmol) en ¹BuOH (1,5 ml)/agua (1,1 ml). Una solución de sulfato de cobre (II) (7,47 mg, 0,03 mmol) en agua (0,2 ml) se añadió, seguido de una solución de sal sódica del ácido L-ascórbico (23,69 mg, 0,12 mmol) en agua (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NaHCO₃ saturado y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar una mezcla 1,6:1 de 4-bromo-2-{{[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}pirimidina (A) y 4-cloro-2-{{[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}pirimidina (B) en forma de un sólido de color naranja. A - Calc. para C₁₀H₁₅BrN₅Si [M+H]⁺: 312, 314, Encontrado: 312, 314, B - Calc. para C₁₀H₁₅ClN₅Si [M+H]⁺: 268, 270, Encontrado: 268, 270.

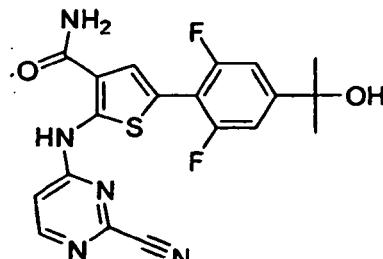


Etapa 3. 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-{[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó por el procedimiento en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (62,3 mg, 0,200 mmol) y una mezcla de 4-bromo-2-[(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]pirimidina (38 mg, 0,122 mmol) y 4-cloro-2-[(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]pirimidina (21 mg, 0,078 mmol) como materiales de partida.

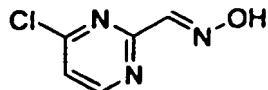
Calc. para $C_{24}H_{28}F_2N_7O_2SSi$ [M+H]⁺: 544, Encontrado: 544.

Ejemplo 559



10

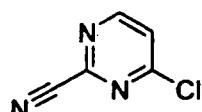
2-[(2-Cianopirimidin-4-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 4-Chloropirimidin-2-carbaldehido oxima

15 Se disolvieron clorhidrato de hidroxilamina (244 mg, 3,51 mmol), 4-chloropirimidin-2-carbaldehido (500 mg, 3,51 mmol) y acetato sódico (288 mg, 3,51 mmol) en etanol seco (17,5 ml) y se transfirieron a un matraz de fondo redondo secado a la llama. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Despues, se concentró a presión reducida, se redisolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título.

20 RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,27 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 (d, 1H).

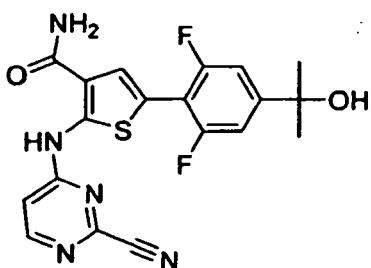


Etapa 2: 4-Chloropirimidin-2-carbonitrilo

Se puso oxima de 4-chloropirimidin-2-carbaldehido (100 mg, 0,64 mmol) en un matraz con una barra de agitación y el

matraz se evacuó y se cargó de nuevo tres veces con argón. Después, se añadió diclorometano seco (3,7 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Se añadió en porciones 2,2-diÓxido de 3,3,3-trietil-1-(metoxicarbonil)diazatian-3-io-1-uro (529 mg, 2,22 mmol) durante 2 horas. La reacción se dejó en agitación durante 48 horas. Se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexano) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 8,99 (d, 1H), 8,10 (d, 1H).

5



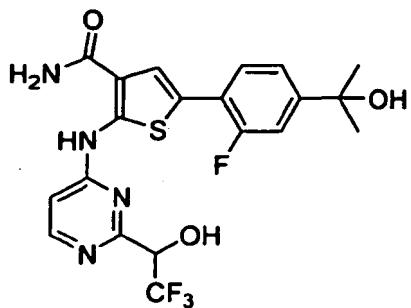
Etapa 3: 2-[(2-Cianopirimidin-4-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (113 mg, 0,36 mmol) y 4-cloropirimidin-2-carbonitrilo (51 mg, 0,36 mmol) como materiales de partida.

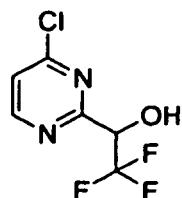
10

RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,67 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 5,33, (s, 1H), 1,43 (s, 6H). Calc. para C₁₉H₁₆F₂N₅O₂S [M+H]⁺: 416, Encontrado: 416.

Ejemplo 560



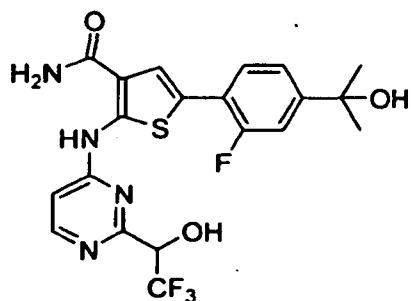
15 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 1-(4-Cloropirimidin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol

Se disolvió 4-cloropirimidin-2-carbaldehído (283 mg, 1,99 mmol) en tetrahidrofurano (11,4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió trimetil(trifluorometil)silano (0,37 ml, 2,38 mmol), seguido de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M en tetrahidrofurano (2,38 ml, 2,38 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 1 hora. Después, la reacción se diluyó con agua y salmuera, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-5 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 8,88 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 1,53 (p, 1H).

20

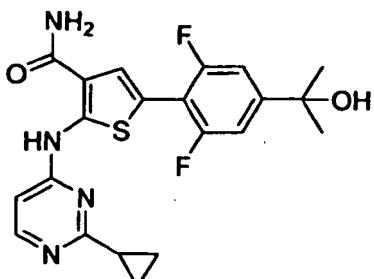


Etapa 2: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (68 mg, 0,23 mmol) y 1-(4-cloropirimidin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol (49 mg, 0,23 mmol) como materiales de partida.

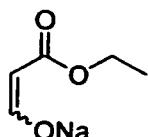
RMN ^1H (600 MHz, d6-DMSO): δ 12,35 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61 (t, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,11 (p, 1H), 1,43 (s, 6H). Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 471, Encontrado: 471.

Ejemplo 561



10

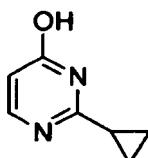
2-[(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: (1Z)-3-Etoxi-3-oxopyop-1-en-1-olato sódico

15 Se suspendió hidruro sódico (21,79 g, 545 mmol) en éter isopropílico (378 ml) en un matraz de 3 bocas equipado con un adaptador de termómetro, un embudo de adición y una boca tapada. Se añadió lentamente mediante una jeringa acetato de etilo (44,4 ml, 454 mmol) a través de la boca tapada. Se mantuvo una temperatura interna de 45 °C. Se añadió lentamente formiato de etilo (78 ml, 962 mmol) mediante el embudo de adición, manteniendo la temperatura a 42 °C. La reacción se dejó en agitación durante una noche, punto en el que el sólido se había fragmentado. Este sólido se filtró y se lavó con éter etílico (2 x 100 ml) y hexanos (200 ml), y el sólido se secó para dar el compuesto del título.

20 RMN ^1H (600 MHz, DMSO): δ 8,04 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,82 (c, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J = 8,4$, 3H).

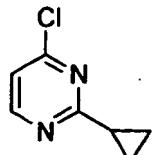


Etapa 2: 2-Ciclopropilpirimidin-4-ol

Se disolvió (1Z)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato sódico (6,60 g, 47,8 mmol) en agua (1,5 ml), en un segundo matraz se disolvió clorhidrato de ciclopropanocarboximidamida (3 g, 24,88 mmol) en agua (2 ml) y los contenidos del segundo matraz se añadieron al primer matraz. La reacción se dejó en agitación durante 72 horas. Después, la reacción se

- 5 transfirió a un embudo de separación y se extrajeron con cloroformo y una pequeña cantidad de metanol. La fase de agua se extrajo de nuevo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color amarillo pálido. Después, se añadió éter dietílico al producto precipitado. La mezcla se filtró y el sólido se recogió y se secó para dar el compuesto del título.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO): δ 7,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 0,97 (m, 4 H)

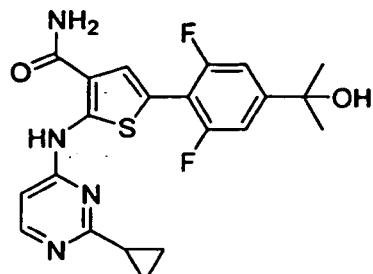


10

Etapa 3: 4-Cloro-2-ciclopropilpirimidina

Se suspendió 2-ciclopropilpirimidin-4-ol (1,0 g, 7,34 mmol) en oxícloruro de fósforo (5,0 ml, 53,6 mmol) y durante el transcurso de aproximadamente una hora, el sólido fue a solución. Después de tres horas, la solución se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua, cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título.

15 RMN ^1H (600 MHz, DMSO): δ 8,59 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 2,17 (m, 1 H), 1,08 (m, 2 H), 0,99 (m, 2 H).

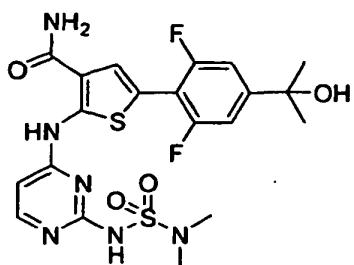
20 **Etapa 4: 2-[(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento enumerado en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,10 g, 0,32 mmol) y 4-cloro-2-ciclopropilpirimidina (0,05 g, 0,32 mmol) como materiales de partida. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 431, Encontrado: 431.

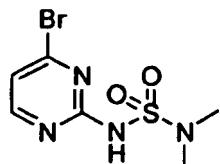
25 Se preparó un ejemplo adicional usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustra en la siguiente tabla.

TABLA 57

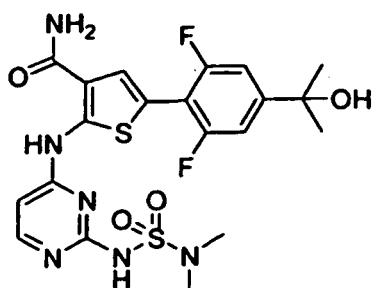
Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización
562		2-[(2-ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc. [M+H] ⁺ : 413, Encontrado: 413

Ejemplo 563

- 5 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-[(dimetilamino)sulfonil]amino)pirimidin-4-il]amino]tiofeno-3-carboxamida

**Etapa 1: N'-(4-bromopirimidin-2-il)-N,N-dimethylsulfamida**

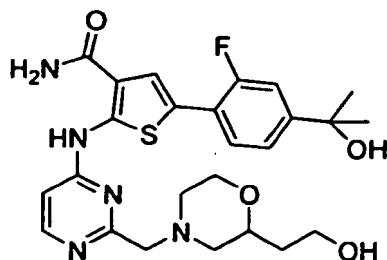
Se pusieron 2,4-dibromopirimidina (0,50 g, 2,11 mmol), *N,N*-dimethylsulfamida (0,26 mg, 2,11 mmol), carbonato de cesio (2,75 g, 8,44 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,10 mg, 0,11 mmol), y Xantphos (0,18 mg, 0,32 mmol) en un matraz. Se añadió dioxano (24 ml) y se burbujeó argón a través de la solución durante varios. Después, la reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se usó HPLC de fase inversa para purificación, para producir el compuesto del título. Calc. para C₇H₁₀BrN₃O₂S [M+H]⁺: 280, Encontrado: 280.



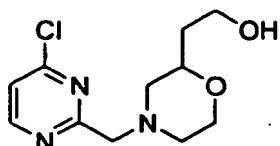
Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(dimetilamino)sulfonil]amino}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento enumerado en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (0,10 g, 0,32 mmol) y N'-(6-bromopiridin-2-il)-N,N-dimetilsulfamida (0,90 g, 0,32 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₂₁H₂₃F₂N₅O₄S₂ [M+H]⁺: 512, Encontrado: 512.

Ejemplo 564

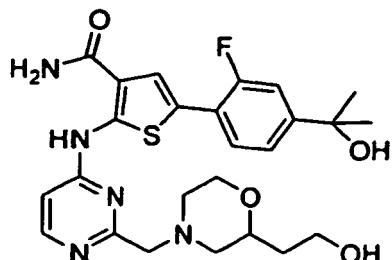


10 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-{[2-(2-hidroxietil)morfolin-4-il]metil}pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



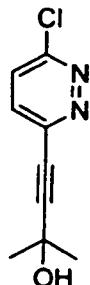
Etapa 1: 2-{[4-(4-Cloropirimidin-2-il)metil]morfolin-2-il}etanol

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 106, Etapa 1 con 4-cloropirimidin-2-carbaldehído (110 mg, 0,84 mmol) y 2-morfolin-2-ietanol (100 mg, 0,70 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₁₁H₁₇ClN₃O₂ [M+H]⁺: 280, Encontrado: 280.



Etapa 2: 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-{[2-(2-hidroxietil)morfolin-4-il]metil}pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

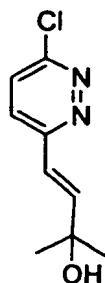
20 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 106, Etapa 2 con 2-{[4-(4-cloropirimidin-2-il)metil]morfolin-2-il}etanol (50 mg, 0,19 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (57 mg, 0,19 mmol) como materiales de partida. Calc. para C₂₅H₃₁FN₅O₄S [M+H]⁺: 516, Encontrado: 516.

Intermedio 43

4-(6-Chloropiridazin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-ol

5 A una solución de 3,6-dicloropiridazina (250 mg, 1,68 mmol) y 2-metilbut-3-in-2-ol (282 mg, 3,36 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron Cul (64 mg, 0,33 mmol), trietilamina (0,47 ml, 3,36 mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (194, 0,168 mmol). La solución se desgasificó y se calentó a 80 °C durante una noche. El residuo se trató con EtOAc y agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna sobre gel de sílice Hex al 100 % a EtOAc al 100 % proporcionó el compuesto del título.

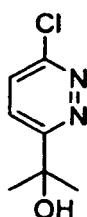
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (c, 2H), 1,6 (s, 6H): Calc. para C₉H₁₀CIN₂O [M+1]⁺ (ESI): 197, Encontrado: 197.

10 Intermedio 44

(3E)-4-(6-Chloropiridazin-3-il)-2-metilbut-3-en-2-ol

15 A una solución de 3,6-dicloropiridazina (250 mg, 1,68 mmol) y ácido [(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il] borónico (218 mg, 1,68 mmol) en THF (5 ml) y NaHCO₃ 2,0 M (1,70 ml) se le añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (97 mg, 0,084 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 85 °C durante una noche. El residuo se trató con EtOAc y agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna sobre gel de sílice Hex al 100 % a EtOAc al 100 % proporcionó el compuesto del título.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,90 (c, 2H), 1,44 (s, 6H). Calc. para C₉H₁₂CIN₂O [M+1]⁺ (ESI): 199, Encontrado: 199.

20 Intermedio 45

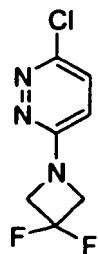
2-(6-Chloropiridazin-3-il) propan-2-ol

25 A una solución de MeTHF (2,5 ml) y tolueno (10 ml) se le añadió MeMgCl (3,0 M, 9,7 ml) y se agitó a -20 °C en una atmósfera de N₂, seguido de la adición gota a gota de t-BuOH (0,5 ml, 5,79 mmol) en MeTHF (7 ml). La solución se dejó en agitación durante 30 min, se calentó a 3 °C y se enfrió de nuevo a -20 °C, seguido de la adición en porciones del 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 5,79 mmol). La solución se volvió rápidamente de color violeta oscuro y se agitó a 0 °C durante 30 min. Después, la solución se vertió en un matraz que contenía HCl 1 N a -5 °C y se diluyó

con EtOAc, seguido de agitación durante 10 min. Las fases se separaron y las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ sat. y salmuera. La fase ácida, acuosa se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron con evaporación rotatoria. La cromatografía en columna Hex a EtOAc al 100 % proporcionó el compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,70-7,66 (d, 1H), 7,54-7,50 (d, 1H), 1,65 (s, 6H). Calc. para C₇H₁₀CIN₂O [M+1]⁺ (ESI): 173, Encontrado: 173.

Intermedio 46

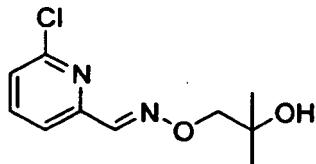


3-Chloro,6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridazin-3-ilo

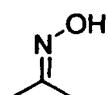
- 10 Una solución de 2,5-dicloropiridazina (119,1 mg, 0,80 mmol), trietilamina (0,134 ml, 0,96 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (311 mg, 2,40 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó en un reactor de microondas durante 60 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice de diclorometano al 100 % a metanol al 15 %, produjo el compuesto del título.

- 15 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,50 (t, 4H). Calc. para C₇H₆CIF₂N₃ [M+1]⁺ (ESI): 206, Encontrado: 206.

Intermedio 47

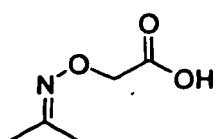


6-Bromopiridin-2-carbaldehído 0-(2-hidroxi-2-metilpropil)oxima



- 20 Etapa 1: Acetona oxima

A 1 l de agua se le añadió acetona (260 g, 4,48 mol) y clorhidrato de hidroxilamina (300 g, 4,25 mol) y la mezcla se enfrió a -10 °C. Se añadió gota a gota hidróxido sódico acuoso (40 %, 440 g, 4,4 mol) por debajo de 0 °C. La mezcla se agitó durante 4 horas, después se extrajo con éter (3 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar la acetona oxima.

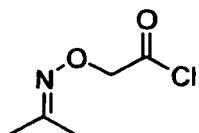


- 25

Etapa 2: Ácido {(1-metiletilideno)amino}oxíacético

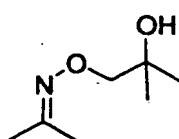
A ácido bromoacético (500 g, 3,60 mol) y hielo (400 g) se le añadió gota a gota hidróxido sódico al 40 % (375 g, 3,75 mol) por debajo de 20 °C. Se añadió acetona oxima (239 g, 3,27 mol). Por debajo de 20 °C, se añadió hidróxido sódico al 40 % (375 g, 3,27 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche y se extrajo con 500 ml de éter. La fase acuosa se acidificó a pH 2 y se extrajo con éter (3 x 500 ml). Las fases orgánicas

combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se añadió hexano (250 ml) al residuo y el precipitado se recogió para dar el compuesto del título.



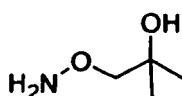
Etapa 3: {[1-Metiletilideno]amino]oxi}cloruro de acetilo

- 5 A ácido {[1-metiletilideno]amino]oxi}acético (286 g, 2,18 ml) se le añadieron 600 ml de tolueno. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (364 g, 3,06 mol) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 horas. Se evaporaron tolueno y cloruro de tionilo al vacío, y el residuo se destiló para proporcionar el compuesto del título.



10 **Etapa 4: Acetona O-(2-hidroxi-2-metilpropil)oxima**

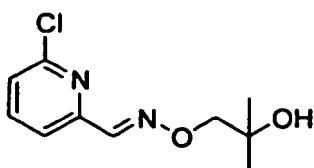
Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3 M en éter, 500 ml) a {[1-metiletilideno]amino]oxi}cloruro de acetilo (167 g, 0,56 mol) en éter (400 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después se añadió gota a gota cloruro de amonio saturado, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con éter (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y se destilaron para dar el compuesto del título.



15

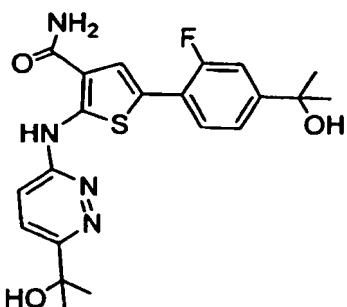
Etapa 5: 1-(Aminooxi)-2-metilpropan-2-ol

- Una solución de acetona O-(2-hidroxi-2-metilpropil)oxima (127 g, 0,80 mol) en agua (500 ml) y clorhidrato al 37 % (250 g) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, al vacío. Se añadieron éter anhídrido (100 ml) y tetrahidrofurano (20 ml). El precipitado se recogió para dar el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato.



Etapa 6: 6-bromopiridin-2-carbaldehido O-(2-hidroxi-2-metilpropil)oxima

- Una solución de 6-bromopiridin-2-carbaldehido (334 mg, 1,80 mmol) y sal clorhidrato de 1-(aminooxi)-2-metilpropan-2-ol (254,6 mg, 1,80 mmol) se agitaron en etanol (5 ml) durante una hora a 10 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 30 % proporcionó el compuesto del título en forma de una mezcla E/Z. Calc. para $C_{10}H_{14}BrN_2O_2 [M+H]^+$: 273. Encontrado: 273.

Ejemplo 565

5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(1-hidroxi-1-metiletil) piridazin-3-il]amino}tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento enumerado en el Ejemplo 1 con los materiales de partida 2-(6-cloropiridazin-3-il)propan-2-ol (Intermedio 45) (117 mg, 0,68 mmol) y 2-amino-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (200 mg, 0,68 mmol).

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,54 (s, 6H). Calc. para C₂₁H₂₄FN₄O₃S [M+H]⁺: 431, Encontrado: 431.

Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 58

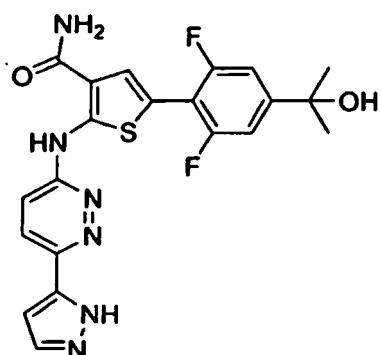
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
566		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridazin-3-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 449, Encontrado: 449
567		2-{[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridazin-3-il]amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 441, Encontrado: 441

(Continuación)

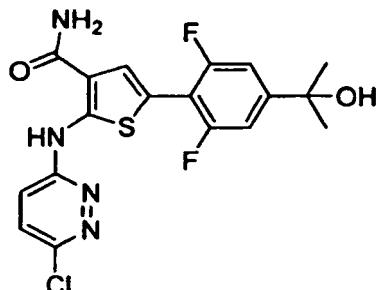
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
568		2-[(6-cianopiridazin-3-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 416, Encontrado: 416
569		2-[(6-aminopiridazin-3-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 388, Encontrado: 388
570		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(1H-imidazol-1-il)piridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 457 Encontrado: 457
571		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il]piridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 475, Encontrado: 475

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
572		2-{[6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridazin-3-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 482, Encontrado: 482
573		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)piridazin-3-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 473, Encontrado: 473
574		5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-(1H-pymzol-5-il)piridazin-3-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 505, Encontrado: 505

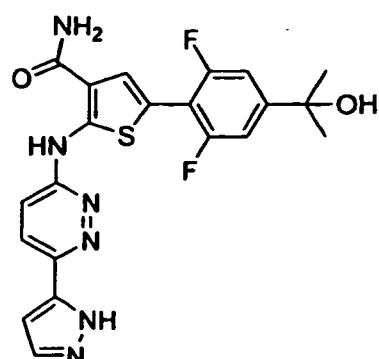
Ejemplo 575

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(1H-pirazol-5-il) piridazin-3-il]amino]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1: 2-[(6-Cloropiridazin-3-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida

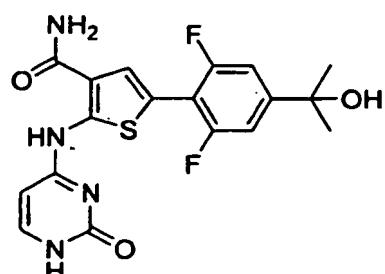
- 5 A una solución de 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-aminotiofeno-3-carboxamida (97 mg, 0,31 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron carbonato sódico (0,776 ml, 1,55 mmol, 2 M), 2,5-dicloropiridazina (139 mg, 0,93 mmol) y 2-(dicitclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (37 mg, 0,08 mmol). Por último, se añadió tris(dibencildeneacetona)dipaladio (0) (28,4 mg, 0,031 mmol) y el vial se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. La reacción se calentó a 100 °C durante una noche. El producto en bruto se lavó con 3:1 de cloroformo:isopropanol y agua. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título. Calc. para $C_{18}H_{15}ClF_2N_4O_2S$ [M+H]⁺: 425, Encontrado: 425.
- 10



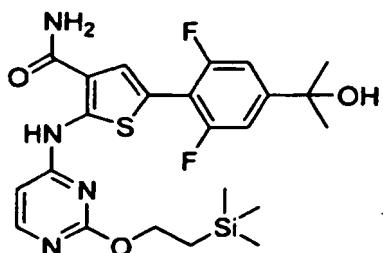
Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(1H-pirazol-5-il) piridazin-3-il]amino]tiofeno-3-carboxamida

- 15 A una solución de 2-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (64 mg, 0,15 mmol) en THF (3 ml), se le añadió ácido 1H-pirazol-3-ilborónico (34 mg, 0,30 mmol) y bicarbonato sódico (0,38 ml, 0,75 mmol, 2 M). Por último, se añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (35 mg, 0,03 mmol) y el vial se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. El producto en bruto se lavó con 3:1 de cloroformo: isopropanol y agua. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna produjo el compuesto del título.
- 20 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 1,54 (s, 6H). Calc. para $C_{21}H_{18}F_2N_6O_2S$ [M+H]⁺: 457, Encontrado: 457.

Ejemplo 576

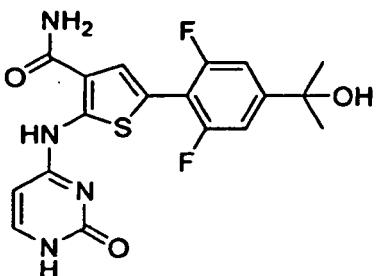


5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1. 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-[2-(trimetilsilil)etoxi]pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

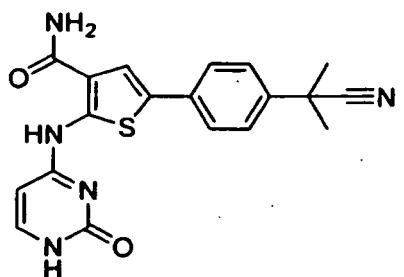
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (1 g, 3,20 mmol) y 4-cloro-2-[2-(trimetilsilil)etoxi]pirimidina (0,739 g, 3,20 mmol) (véase J. Het. Chem., 1994, 989-995) como materiales de partida. Calc. para C₂₃H₂₉F₂N₄O₃SSi [M+H]⁺: 507, Encontrado: 507.



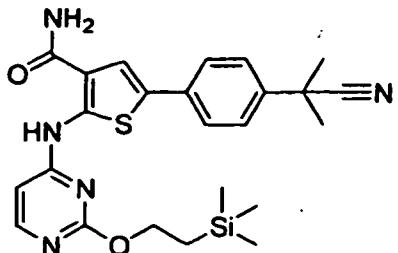
Etapa 2. 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

10 Se agitó 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(2-[2-(trimetilsilil)etoxi]pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida (109 mg, 0,215 mmol) en una mezcla de MeOH (10 ml) y HCl 2 N (6 ml) a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, se añadió NaHCO₃ saturado y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (MeCN al 40-100 % -H₂O) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la trituración en DCM. Calc. para C₁₈H₁₇F₂N₄O₃S [M+H]⁺: 407, Encontrado: 407.

Ejemplo 577



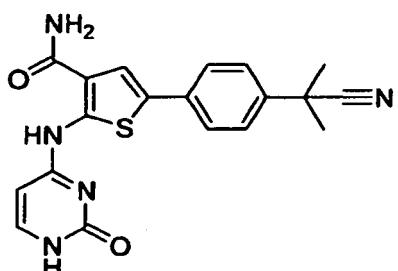
5-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]-2-[(2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida



Etapa 1. 5-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]-2-[(2-[2-(trimetilsilil)etoxi]pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

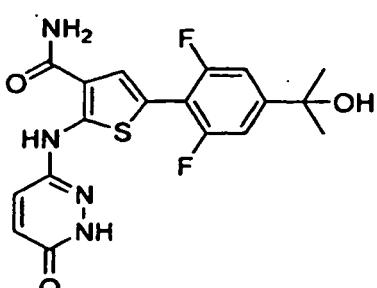
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (100 mg, 0,350 mmol) y 4-cloro-2-[2-(trimetilsilil)etoxi]pirimidina (81 mg, 0,350 mmol) (véase J. Het. Chem., 1994, 989-995) como materiales de partida. Calc. para C₂₄H₃₀N₅O₂SSi [M+H]⁺: 480, Encontrado: 480.

5

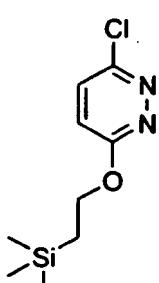
**Etapa 2. 5-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]-2-[(2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida**

Se agitó 5-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-2-[(2-[2-(trimetilsilil)etoxi]pirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida (107 mg, 0,223 mmol) en una mezcla de DCM (5 ml) y TFA (2 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió NaHCO₃ saturado y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Calc. para C₁₉H₁₅N₅O₂S [M+H]⁺: 380, Encontrado: 380.

10

Ejemplo 578**5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida**

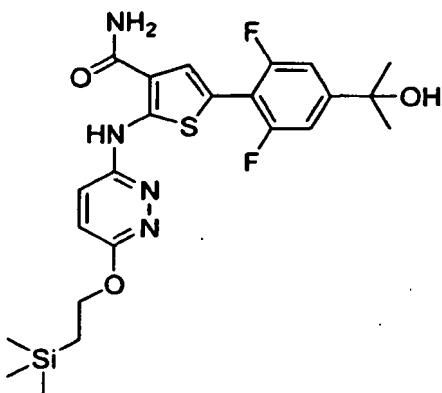
15

**Etapa 1. 3-Cloro-6-[2-(trimetilsilil)etoxi]piridazina**

Se recogió 2-(trimetilsilil)etanol (5,05 ml, 35,2 mmol) en THF (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió en 3 porciones hidruro sódico (1,48 g, 36,9 mmol) en y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Despues, esta suspensión se añadió a una solución de 3,6-dicloropiridazina (5 g, 33,6 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C. Despues de agitar a 0 °C durante 30 minutos, se alcanzó temperatura ambiente y la agitación se continuó durante una noche. Se añadió agua, seguido de NH₄Cl saturado y la mezcla de reacción se extrajo en EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 2-20 %-hexanos) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 7,32 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,56 (m, 2 H), 1,15 (m, 2 H), 0,05 (s, 9 H).

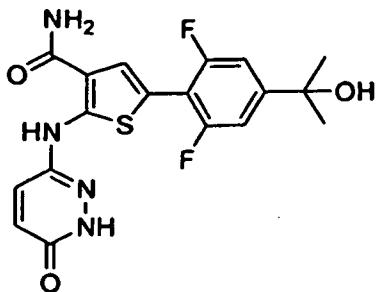
20

25



Etapa 2. 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[2-(trimetilsilil)etoxi]piridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

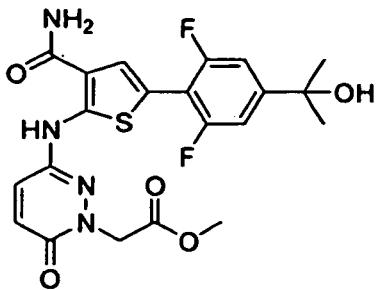
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida (1 g, 3,20 mmol) y 3-cloro-6-[2-(trimetilsilil)etoxi]piridazina (0,739 g, 3,20 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{23}H_{29}F_2N_4O_3SSi$ $[M+H]^+$: 507, Encontrado: 507.



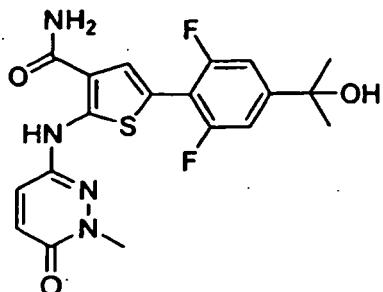
Etapa 3. 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

Se añadió 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[2-(trimetilsilil)etoxi]piridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida (0,61 g, 1,20 mmol) en DCM (12 ml) y TFA (0,4 ml). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ saturado. El precipitado resultante se recogió por filtración y se trituró en DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Calc. para $C_{18}H_{17}F_2N_4O_3S$ $[M+H]^+$: 407, Encontrado: 407.

Ejemplo 579

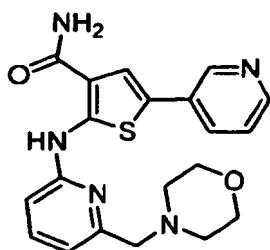


Se agitaron 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 578, Etapa 3) (50 mg, 0,12 mmol), K₂CO₃ (18,70 mg, 0,14 mmol) y bromoacetato de metilo (0,012 ml, 0,13 mmol) en DMF (1 ml) a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo en EtOAc (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-15 % - CHCl₃) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo después de la trituración en DCM. Calc. para $C_{21}H_{21}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$: 479, Encontrado: 479.

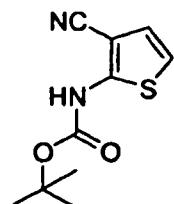
Ejemplo 580

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

- 5 Se agitaron 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)amino]tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 578, Etapa 3) (50 mg, 0,123 mmol), K₂CO₃ (18,70 mg, 0,135 mmol) y yodometano (8,08 µl, 0,129 mmol) en DMF (1 ml) a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y los productos se extrajeron en EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %-CHCl₃), seguido de HPLC de fase inversa accionada por masas dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Calc. para C₁₉H₁₉F₂N₄O₃S [M+H]⁺: 421, Encontrado: 421.
- 10

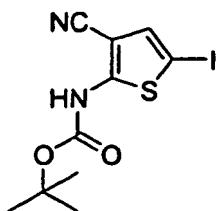
Ejemplo 581

2-{[6-Morfolin-4-ilmetil]piridin-2-il}amino}-5-piridin-3-iltiofeno-3-carboxamida

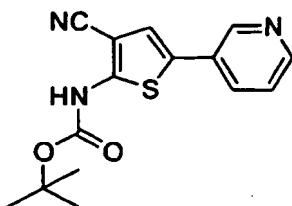


- 15 Etapa 1. (3-Ciano-2-tienil)carbamato de terc-butilo

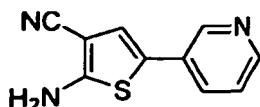
Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (56,1 ml, 242 mmol, 1,5 equiv.) a una mezcla agitada de 2-amino-3-cianotiofeno (20 g, 161 mmol, 1,0 equiv.) y trietilamina (28,1 ml, 201 mmol, 1,25 equiv.) en diclorometano (403 ml, 0,4 M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (56,1 ml, 242 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se vertió en diclorometano (100 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. Calc. para C₁₀H₁₃N₂O₂S [M+H]⁺: 225, Encontrado: 225.

**Etapa 2. (3-Ciano-5-yodo-2-tienil)carbamato de terc-butilo**

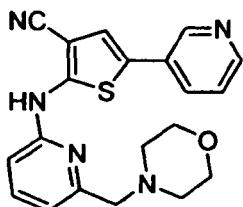
Se añadió *N*-yodosuccinimida (9,28 g, 41,2 mmol, 1,0 equiv.) a una mezcla agitada de (3-ciano-2-tienil) carbamato de terc-butilo (9,25 g, 4-1,2 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (82 ml, 0,5 M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con hidróxido sódico 1 N (300 ml), tiosulfato sódico (2 x 300 ml), agua (2 x 300 ml) y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Calc. para $C_{10}H_{12}IN_2O_2S [M+H]^+$: 351, Encontrado: 351.

**10 Etapa 3. (3-Cian-5-piridin-3-il-2-tienil)carbamato de terc-butilo**

Se combinaron (3-ciano-5-yodo-2-tienil)carbamato de terc-butilo (3,0 g, 8,57 mmol, 1,0 equiv.), éster 3-piridilborónico (3,98 g, 13,71 mmol, 1,6 equiv.), dibencilidenoacetona bis(trifenilfosfina) (0,785 g, 0,857 mmol, 0,10 equiv.), triciclohexilfosfina (0,601 g, 2,142 mmol, 0,25 equiv.) y fosfato potásico (22,26 ml, 28,3 mmol, 1,27 M en agua, 3,30 equiv.) en Dioxano (86 ml, 0,1 M) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Calc. para $C_{15}H_{16}N_3O_2S [M+H]^+$: 302, Encontrado: 302.

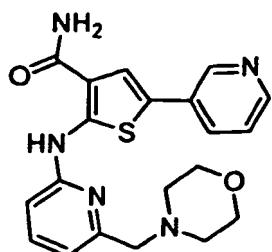
**20 Etapa 4. 2-Amino-5-piridin-3-ilthiopheno-3-carbonitrilo**

Se disolvió (3-ciano-5-piridin-3-il-2-tienil)carbamato de terc-butilo (800 mg, 2,07 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10,4 ml, 41,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se inactivó con hidróxido sódico 1 N (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Calc. para $C_{10}H_8N_3S [M+H]^+$: 202, Encontrado: 202.

**Etapa 5. 2-{[6-(Morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-piridin-3-ilthiopheno-3-carbonitrilo**

Se disolvieron 2-amino-5-piridin-3-ilthiopheno-3-carbonitrilo (76 mg, 0,38 mmol), 4-[6-(bromopiridin-2-il)metil]morfolina (Ejemplo 45, Etapa 1) (97 mg, 0,38 mmol), dibencilidenoacetona bis(trifenilfosfina) (17,29 mg, 0,02 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4,6'-triisopropil-1,1-bifenilo (45,0 mg, 0,09 mmol) y carbonato potásico (57,4 mg, 0,42 mmol) en

terc-amil alcohol (3,8 ml) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. Después, la reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Calc. para C₂₀H₂₀N₅OS [M+H]⁺: 378, Encontrado: 378.



Etapa 6. 2-((6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino)-5-pyridin-3-ylphenylmethanone

10 Se añadió 2-((6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino)-5-pyridin-3-ylphenylmethanone (78 mg, 0,207 mmol) a un vial de reacción para microondas. En el vial se añadieron 1-propanol (2,8 ml) e hidróxido sódico al 25 % (0,8 ml) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y bicarbonato sódico para neutralizar, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

15

RMN ¹H (600 MHz, d6-DMSO): δ 11,97 (s, 1 H), 8,77 (dd, 1 H), 8,40 (dd, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,73 (s a, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,39 (s a, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 3,58 (ddd, 4 H), 2,48 (ddd, 4 H). Calc. para C₂₀H₂₂N₅O₂S [M+H]⁺: 396, Encontrado: 396.

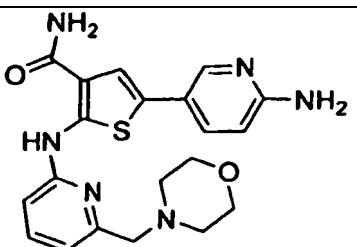
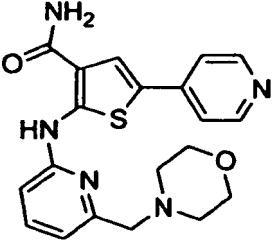
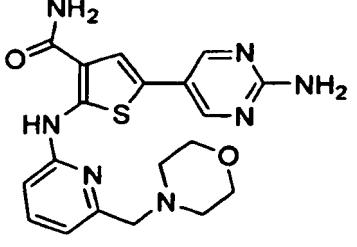
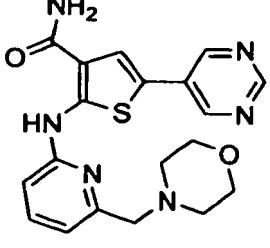
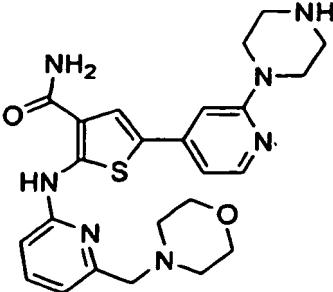
Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

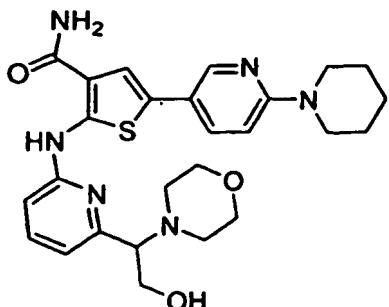
20

TABLA 59

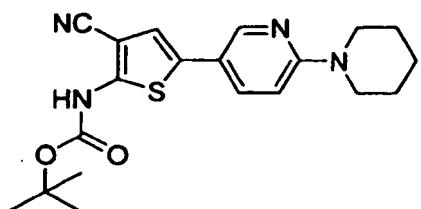
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
582		5-((6-hydroxymethyl)pyridin-3-yl)-2-((6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino)phenylmethanone	Calc. 426, encontrado 426
583		2-((6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino)-5-(morpholin-4-yl)phenylmethanone	Calc. 481, encontrado 481

(Continuación)

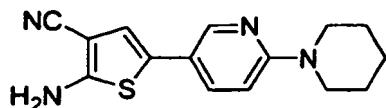
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
584		5-(6-aminopiridin-3-il)-2-[(6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino]thiopheno-3-carboxamide	Calc. 411, encontrado 411
585		2-[(6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino]-5-pyridin-4-ylthiopheno-3-carboxamide	Calc. 396, encontrado 396
586		5-(2-aminopyrimidin-5-il)-2-[(6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino]thiopheno-3-carboxamide	Calc. 412, encontrado 412
587		2-[(6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino]-5-pyrimidin-5-ylthiopheno-3-carboxamide	Calc. 397, encontrado 397
588		2-[(6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino]-5-(2-piperazin-1-ylpyridin-4-yl)thiopheno-3-carboxamide	Calc. 480, encontrado 480

Ejemplo 589

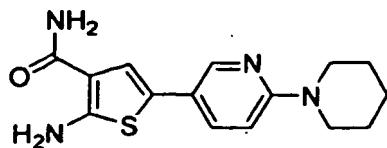
2-{[6-(2-Hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}-5-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida

5 **Etapa 1: [3-Ciano-5-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)-2-tienil]carbamato de terc-butilo**

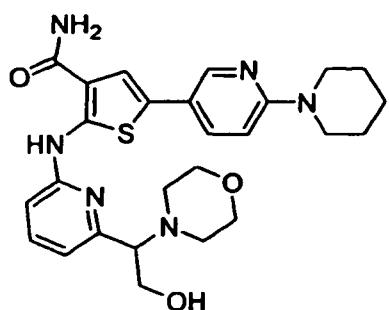
El compuesto del título se preparó a partir de (3-ciano-5-yodo-2-tienil)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 581 Etapa 2) (500 g, 1,43 mmol) y 2-piperidin-1-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (658 mg, 2,29 mmol) como se ha descrito en el Ejemplo 581, Etapa 3. Calc. para $C_{20}H_{25}N_4O_2S$ [$M+H$]⁺: 385, Encontrado: 385.

10 **Etapa 2: 2-Amino-5-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carbonitrilo**

El compuesto del título se preparó a partir de [3-ciano-5-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)-2-tienil]carbamato de terc-butilo (440 mg, 1,14 mmol) como se ha descrito en el Ejemplo 581, Etapa 4. Calc. para $C_{15}H_{17}N_4S$ [$M+H$]: 285, Encontrado: 285.

15 **Etapa 3: 2-Amino-5-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida**

En un vial para microondas se añadieron 2-amino-5-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carbonitrilo (225 mg, 0,79 mmol), 1-propanol (6,2 ml) e hidróxido sódico al 25 % (1,8 ml) y la mezcla se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y bicarbonato sódico para neutralizarla, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo / metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Calc. para $C_{15}H_{19}N_4OS$ [$M+H$]⁺: 303, Encontrado: 303.

**Etapa 4: 2-[(6-(2-Hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il)amino]-5-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento enumerado en el Ejemplo 1 con 2-amino-5-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida (70 mg, 0,23 mmol) y 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-morfolin-4-yletanol (Ejemplo 141, Etapa 1) (66 mg, 0,23 mmol) como materiales de partida. Calc. para $C_{26}H_{33}N_6O_3S$ $[M+H]^+$: 509, Encontrado: 509.

Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 60

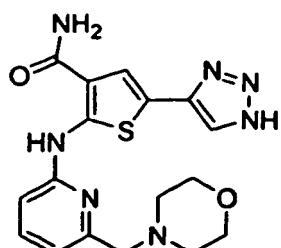
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización $[M+H]^+$
590		2-[(6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il)amino]-5-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 524, encontrado 524
591		2-[(6-(2-Hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il)amino]-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 511, encontrado 511
592		2-[(6-{(4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)methyl}piridin-2-il)amino]-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 521, Encontrado: 521,

(Continuación)

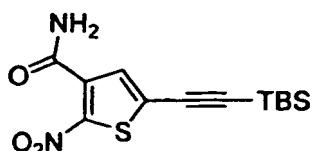
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺
593		2-{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}-5-(4-morfolin-4-ilfenil)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 510, encontrado 510
594		2-{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}-5-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 509, encontrado 509
595	 (Enantiómero A)	2-{[(1R o S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il}amino)-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 511, encontrado 511
596	 (Enantiómero B)	2-{[(1R o S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il}amino)-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 511, encontrado 511

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización $[M+H]^+$
597		2-{[6-[(1R o S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridi n-2-il]amino}-5-(4-morfolin-4-ilefenil) tiofeno-3-carboxamida	Calc. 510, encontrado 510
598		2-{[6-[(1R o S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridi n-2-il]amino}-5-(4-morfolin-4-ilefenil) tiofeno-3-carboxamida	Calc. 510, encontrado 510

Ejemplo 599

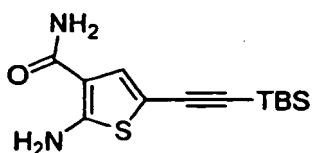
2-{{6-(Morpholin-4-ylmethyl)pyridin-2-yl}amino}-5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophene-3-carboxamida



5

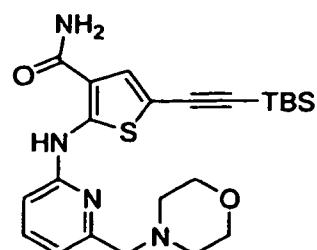
Etapa 1: 5-((terc-Butil(dimetil)silil)etinil)-2-nitrotiopheno-3-carboxamida

Se combinaron 5-bromo-2-nitrotiopheno-3-carboxamida (Intermedio 10, Etapa 4) (750 mg, 2,99 mmol), éster pinacol del ácido 2-((terc-butildimethylsilanil)etinil)borónico (954 mg, 3,58 mmol), (*f*-Bu₃P)₂Pd (76 mg, 0,15 mmol) y K₃PO₄ (0,742 ml, 8,96 mmol) en un vial para microondas y se evacuó/rellenó con nitrógeno. Se añadió tolueno desgasificado (8,0 ml) y la reacción se agitó a 70 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se combinó con gel de sílice y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (carga seca, EtOAc al 0-50 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. Calc. para C₁₃H₁₉N₂O₃SSi [M+H]⁺ 311, encontrado 311.



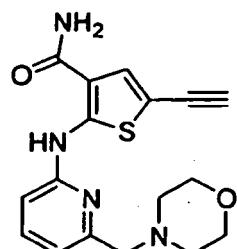
Etapa 2: 2-Amino-5-({terc-butil (dimetil) sili] etinil]tiofeno-3-carboxamida

5 A 5-{{terc-butil(dimetil)sili]etinil}-2-nitrotiofeno-3-carboxamida (100 mg, 0,32 mmol) en MeOH (8,0 ml) se le añadió Pt al 3 %/C dopado con V al 0,6 % (21 mg, 3,2 μ mol). La reacción se agitó en una atmósfera de globo de H₂ a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se diluyó con MeOH, se filtró a través de Celite, se combinó con gel de sílice y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (carga seca, EtOAc al 25-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. Calc. para C₁₃H₂₁N₂OSSi [M+H]⁺ 281, encontrado 281.



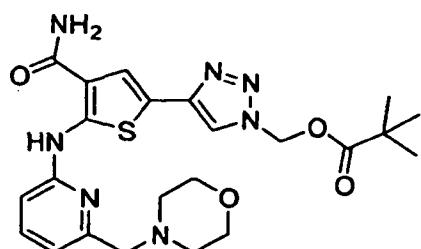
Etapa 3: 5-{{terc-Butil(dimetil)sili]etinil}-2-{{[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida

10 Se combinaron 4-[(6-bromopiridin-2-il)metil]morfolina (Ejemplo 45, Etapa 1) (340 mg, 1,32 mmol), 2-amino-5-{{terc-butil(dimetil)sili]etinil}tiofeno-3-carboxamida (445 mg, 1,59 mmol), Pd₂dba₃ (121 mg, 0,13 mmol), X-Phos (315 mg, 0,66 mmol) y K₂CO₃ (201 mg, 1,46 mmol) en un vial cerrado herméticamente y evacuado/cargado de nuevo con nitrógeno. Se desgasificó t-amil alcohol (3,3 ml) y la reacción se agitó vigorosamente a 100 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se combinó con sílice y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (carga seca, MeOH al 0-10 %/EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Calc. para C₂₃H₃₃N₄O₂SSI [M+H]⁺ 457, encontrado 457.



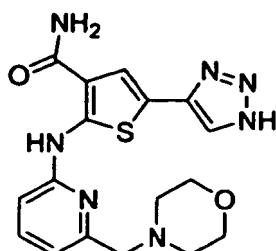
Etapa 4: 5-Etinil-2-{{[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida

20 A una solución de 5-{{terc-butil(dimetil)sili]etinil}-2-{{[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida (435 mg, 0,95 mmol) en THF (15 ml) se le añadió TBAF (1,0 M en THF, 2,38 ml, 2,38 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se combinaron con gel de sílice y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (carga seca, MeOH al 0-10 %/EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color gris. Calc. para C₁₇H₁₉N₄O₂S [M+H]⁺ 343, encontrado 343.

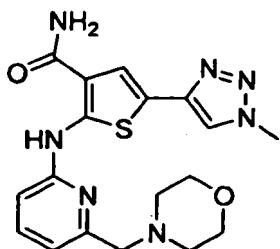
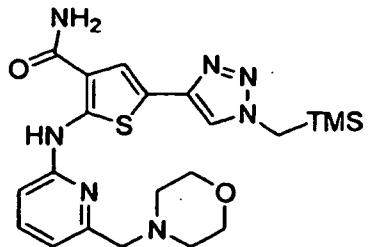


Etapa 5: Pivalato de**[4-(4-(aminocarbonil)-5-{[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-2-tienil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metilo**

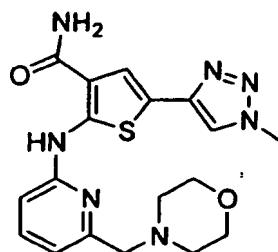
- 5 Se combinaron 5-etinil-2-{[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida (86 mg, 0,25 mmol) y pivalato de azidometilo (59 mg, 0,38 mmol) en DMF (1,0 ml). Se añadieron CuSO₄·5H₂O (6,3 mg, 0,025 mmol) en agua (0,2 ml) y ascorbato sódico (20 mg, 0,10 mmol) en agua (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró a sequedad, se combinó con MeOH y gel de sílice, y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (carga seca, MeOH al 0-10 %/EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Calc. para C₂₃H₃₀N₇O₄S [M+H]⁺ 500, encontrado 500.

**10 Etapa 6: 2-{[6-(Morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida**

- A una suspensión de pivalato de [4-(4-(aminocarbonil)-5-{[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-2-tienil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metilo (70 mg, 0,14 mmol) en MeOH (1,5 ml) y agua (1,0 ml) se le añadió NaOH (1,0 M, 0,310 ml, 0,31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min (la suspensión se volvió una solución de color naranja transparente). La reacción se neutralizó con HCl 2 N (0,150 ml), se diluyó con agua y se extrajo con 5:1 de CH₂Cl₂:MeOH (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, se combinaron con gel de sílice y se evaporaron a sequedad. La cromatografía ultrarrápida (carga seca, MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para C₁₇H₂₀N₇O₂S [M+H]⁺ 386, encontrado 386.

Ejemplo 600**20 5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-{[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida****Etapa 1: 2-{[6-(Morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-{1 [(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}tiofeno-3-carboxamida**

- 25 Se combinaron 5-etinil-2-{[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 599, Etapa 4) (75 mg, 0,22 mmol) y trimetilsililmetil azida (0,65 ml, 0,44 mmol) en DMF (1,0 ml). Se añadieron CuSO₄·5H₂O (5,5 mg, 0,022 mmol) en agua (0,2 ml) y ascorbato sódico (17 mg, 0,088 mmol) en agua (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se evaporó a sequedad, se combinó con MeOH y gel de sílice y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (carga seca, MeOH al 0-10 %/EtOAc) proporcionó el compuesto del título un sólido de color amarillo. Calc. para C₂₁H₃₀N₇O₂SSi [M+H]⁺ 472, encontrado 472.

**Etapa 2: 5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-{[6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida**

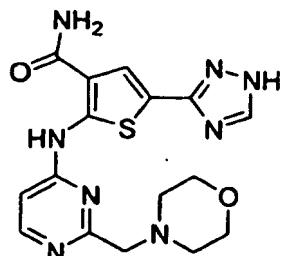
- A una solución de 2-{[6-(morpholin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-{1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}tiofeno-3-carboxamida (65 mg, 0,14 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió TBAF (1,0 M en THF, 0,276 ml, 0,276 mmol).
- 5 La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con 5:1 DE CH₂Cl₂:MeOH (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El sólido en bruto se trituró con CH₂Cl₂ y se filtró para aislar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Calc. para C₁₈H₂₂N₇O₂S [M+H]⁺ 400, encontrado 400.
- 10 Se prepararon ejemplos adicionales por procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente y se ilustran en la siguiente tabla.

TABLA 61

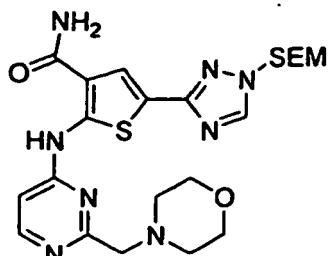
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	Caracterización [M+H] ⁺
601	<p>The structure shows a thiophene ring substituted at the 5-position with a carboxamide group (-CONH2) and an ethynyl group (-C≡N).</p>	5-ethinil-2-{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida	Calc. 344, encontrado 344
602	<p>The structure shows a thiophene ring substituted at the 5-position with a carboxamide group (-CONH2) and a 1,2,3-triazole ring. The 1-position of the triazole is substituted with a methyl group. The 2-position of the thiophene is connected to a morpholine-4-methyl group, which is further linked to a 2-amino-4-methylpyridine ring. A pivalato ester side chain is attached to the 4-position of the triazole.</p>	Pivalato de [4-(4-aminocarbonil)-5-{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}-2-tienil-1H-1,2,3-triazol-1-il]metilo	Calc. 501, encontrado 501
603	<p>The structure shows a thiophene ring substituted at the 5-position with a carboxamide group (-CONH2) and a 1,2,3-triazole ring. The 1-position of the triazole is substituted with a methyl group. The 2-position of the thiophene is connected to a morpholine-4-methyl group, which is further linked to a 2-amino-4-methylpyridine ring. The nitrogen atom of the triazole ring is also part of the thiophene ring's substitution pattern.</p>	2-{[2-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida	Calc. 387, encontrado 387

(Continuación)

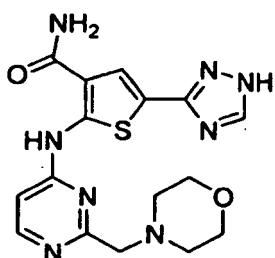
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Caracterización [M+H] ⁺
604		2-[(2-(morpholin-4-yl)ethyl)amino]-5-[(trimethylsilyl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]thiophene-3-carboxamide	Calc. 473, encontrado 473
605		5-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-[(2-(morpholin-4-yl)ethyl)amino]thiophene-3-carboxamide	Calc. 401, encontrado 401

Ejemplo 606

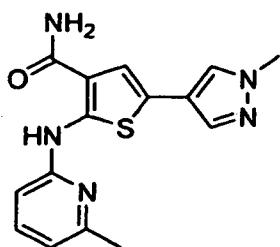
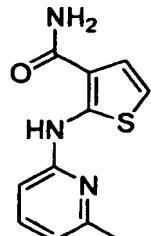
5 2-[(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)amino]-5-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)thiophene-3-carboxamide

Etapa 1: 2-[(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)amino]-5-[(1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]ethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thiophene-3-carboxamide

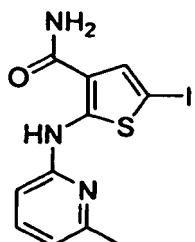
Se combinaron 4-[(4-cloropirimidin-2-il)metil]morpholina (Ejemplo 529 Etapa 1) (85 mg, 0,40 mmol), 2-amino-5-(1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-1,2,4-triazol-3-il)thiopheno-3-carboxamida (Intermedio 40) (142 mg, 0,42 mmol), Pd₂dba₃ (36 mg, 0,040 mmol), X-Phos (95 mg, 0,20 mmol) y K₂CO₃ (61 mg, 0,44 mmol) en un vial cerrado herméticamente y evacuado/cargado de nuevo con nitrógeno. Se añadió t-amil alcohol (1,0 ml) desgasificado y la reacción se agitó vigorosamente a 100 °C durante una noche. Despues, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se combinó con sílice y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (carga seca, MeOH al 0-15 %/EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. Calc. para C₂₂H₃₃N₈O₃SSi [M+H]⁺ 517, encontrado 517.

**Etapa 2: 2-{[2-(Morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]amino}-5-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)thiophene-3-carboxamide**

Se recogió 2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]amino}-5-(1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-1,2,4-triazol-3-yl)thiophene-3-carboxamide (100 mg, 0,19 mmol) en una mezcla de EtOH (3,0 ml) y HCl (2,0 M, 3,00 ml, 6,00 mmol) y se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción no estaba completa, por lo que la temperatura se elevó a 75 °C durante 6 h. La suspensión resultante se filtró para aislar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (sal de HCl). Calc. para C₁₆H₁₉N₈O₂S [M+H]⁺ 387, encontrado 387.

Ejemplo 607**10 5-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{(6-methylpyridin-2-yl)amino}thiophene-3-carboxamide****Etapa 1: 2-{(6-Methylpyridin-2-yl)amino}thiophene-3-carboxamide**

Una suspensión de 2-aminothiopheno-3-carboxamida (6,26 g, 44,0 mmol), carbonato potásico (6,08 g, 44,0 mmol), 2-diclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1-bifenilo (0,667 g, 1,40 mmol), dibencilidenoacetona bis(trifenilfosfina) (0,293 g, 0,32 mmol) y 2-bromo-6-methylpiridina (4,55 ml, 40 mmol) en terc-amil alcohol (80 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml con un condensador de refluxo acoplado, se puso en una atmósfera de argón realizando seis ciclos de vacío/enjuague con argón. La reacción se calentó a refluxo durante 18 horas. El matraz se cargó con más 2-diclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1-bifenilo (0,330 g, 0,7 mmol) y dibencilidenoacetona bis(trifenilfosfina) (0,146 g, 0,160 mmol) y se sometió a refluxo durante 24 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado y esta suspensión se filtró. Las fases del filtrado se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El sólido resultante se trituró con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris. Calc. para C₁₁H₁₂N₃OS [M+H]⁺: 234, Encontrado: 234.

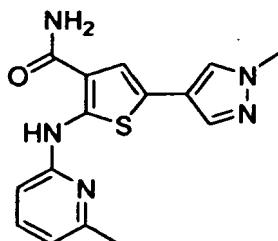


Etapa 2. 5-Yodo-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida

A una solución de 2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida (2,8 g, 12,0 mmol) en dimetilformamida (40 ml) y se le añadieron lentamente diclorometano (80 ml) y *N*-yodosuccinimida (1,060 g, 4,71 mmol). Después de veinte minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 ml), hexanos (40 ml) y bicarbonato sódico acuoso

5 saturado (100 ml) y se filtró a través de un embudo Buchner. Las fases del filtrado se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml, filtrando antes de separar las fases de la manera anterior) y una mezcla 5:1 de salmuera:tiosulfato sódico acuoso saturado (120 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico, se filtró a través de una capa de Celite y se concentró. El sólido resultante se trituró con una mezcla de diclorometano, acetato de etilo, metanol y diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color púrpura.

10 Calc. para $C_{11}H_{11}N_3OS$ $[M+H]^+$: 360, Encontrado: 360.

**Etapa 3. 5-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida**

Una suspensión de 5-yodo-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida (300 mg, 0,84 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (619 mg, 2,97 mmol), diclorobis (trifenilfosfina)paladio (29,3 mg, 0,04 mmol) y carbonato sódico (7,5 ml, 15,0 mmol) en 1,2-dimetoxietano (7,5 ml) cerrada herméticamente en un recipiente de reacción para microondas de 20 ml se purgó de oxígeno realizando 5 ciclos de vacío/enjuague con argón. La solución de reacción se calentó en un microondas durante cinco minutos a 100 °C y después se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 12-100 %/hexanos) produjo el compuesto del título. Calc. para $C_{15}H_{16}N_5OS$ $[M+H]^+$: 314, Encontrado: 314.

Se prepararon ejemplos adicionales usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores y se ilustran en la siguiente tabla.

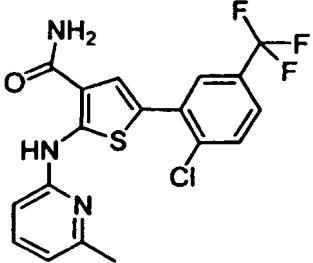
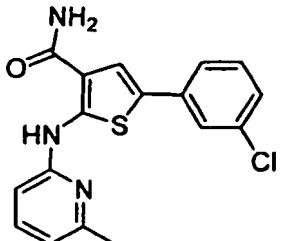
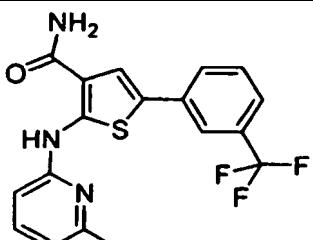
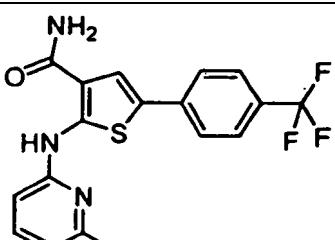
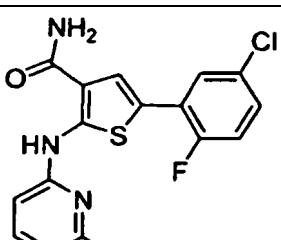
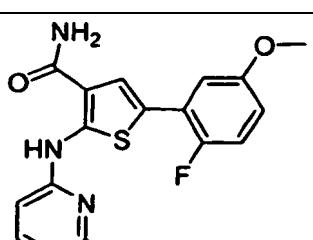
TABLA 62

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización $[M+H]^+$:
608		5-(2,4-difluorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-yl)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc. 346, Encontrado: 346
609		5-(4-fluorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-yl)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 328, Encontrado: 328

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺ :
610		5-(3-fluorophenyl)-2-[(6-methylpyridin-2-yl)amino]thiophene-3-carboxamide	Calc.: 328, Encontrado: 328
611		5-(2-fluorophenyl)-2-[(6-methylpyridin-2-yl)amino]thiophene-3-carboxamide	Calc.: 328, Encontrado: 328
612		5-(2,3-difluorophenyl)-2-[(6-methylpyridin-2-yl)amino]thiophene-3-carboxamide	Calc.: 346, Encontrado: 346
613		5-(2-chlorophenyl)-2-[(6-methylpyridin-2-yl)amino]thiophene-3-carboxamide	Calc.: 344, Encontrado: 344
614		5-(2,5-dichlorophenyl)-2-[(6-methylpyridin-2-yl)amino]thiophene-3-carboxamide	Calc.: 378, Encontrado: 378

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺ :
615		5-[2-chloro-5-(trifluoromethyl)fenil]-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 412, Encontrado: 412
616		5-(3-clorofenil)-2-[(6-metilpyndin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 344, Encontrado: 344
617		2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]-5-[3-(trifluoromethyl)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 378, Encontrado: 378
618		2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]-5-[4-(trifluoromethyl)fenil]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 378, Encontrado: 378
619		5-(5-cloro-2-fluorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 362, Encontrado: 362
620		5-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 358, Encontrado: 358

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Caracterización [M+H] ⁺ :
621		5-(3,4-diclorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 378, Encontrado: 378
622		5-(2,5-difluorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 346, Encontrado: 346
623		2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 342, Encontrado: 342
624		5-(1-isobutyl-1H-pirazol-4-il)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida	Calc.: 356, Encontrado: 356

Composición farmacéutica

Como una realización específica de la presente invención, se formulan 100 mg de 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

Ensayos biológicosEnsayo enzimático de JAK1

Para el ensayo enzimático de JAK1, reacciones (50 µl) contenían tampón IVGN 5X (Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, Brij-35 al 0,01 %, EGTA 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA), DTT 2 mM, sustrato peptídico 2,0 µM, MgATP 25 mM, enzima JAK1 400 pM y compuesto objeto en DMSO al 5 %. Las reacciones se incubaron durante 60 min a TA y se inactivaron con 50 µl de tampón de detección de inactivación 2X (EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, TRITON X- 100 al 0,1 %, Europio-Py20 4,7 µM y 2,1 mg/ml de estreptavidina-APC). Se incuba durante 1 h a TA y se lee en un Victor V3 ajustado para leer Transferencia de Energía de Resonancia Fluorescente (Etiqueta 1: Lance 615, Etiqueta 2: Lance 665, Para ambos: retardo = 50 µs, ventana de tiempo=100 µs, ciclo=1000 µs, nivel de energía de flash =103)

El sustrato peptídico es amino hexanoil biotina-EQEDEPEGDYFEWLE-NH₂ (SEC ID N°: 1); en DMSO.

Ensayo de inhibición de actividad de quinasa JAK2 y determinación de Cl₅₀

La actividad de quinasa se midió usando una versión modificada del ensayo de tirosina quinasa de tiempo resuelto homogéneo descrito en Park y col. Anal. Biochem. 269, 94-104 (1999).

- 5 El procedimiento para determinar la potencia de un compuesto para inhibir quinasa JAK2 comprende las siguientes etapas:

1. preparar soluciones de compuesto/inhibidor diluidas en serie 3 veces en el 100 % (DMSO) a 20X de las concentraciones finales deseadas en una placa de 96 pocillos;
2. preparar una mezcla de reacción madre que contiene MgCl₂ 6,67 mM, NaCl 133,3 mM, Tris- HCl 66,7mM (pH 7,4), 0,13 mg/ml de BSA, ditiotreitol 2,67 mM, 0,27 JAK2 recombinante y sustrato peptídico sintético biotinilado 666,7 nM (biotina-ahx-EQEDEPEGDYFEWLE- CONH₂) (SEC ID N°: 1);
3. en una placa de ensayo negra, añadir 2,5 µl de compuesto/inhibidor (o DMSO) y 37,5 µl de mezcla de reacción madre por pocillo; iniciar la reacción de quinasa añadiendo 10 µl de MgATP 75 µM por pocillo, permitir que las reacciones avancen durante 80 minutos a temperatura ambiente; (las condiciones finales de las reacciones son: dominio JH1 de JAK2 50 nM (Upstate), sustrato 2,0 µM, MgATP 15 µM, MgCl₂ 5 mM, NaCl 100 mM, DTT 2 mM, BSA 0,1 mg/ml, Tris 50 mM (pH 7,4) y DMSO al 5 %);
4. detener la reacción de quinasa con 50 µl de tampón de Parada/Detección que contiene EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, TRITON X- 100 al 0,1 %, 0,126 mg/ml de anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con Euquelato PY20 (Nº de cat. AD0067, PerkinElmer) y 45 µg/ml de conjugado de Estreptavidina-aloficocianina (Nº de cat. PJ25S, Prozyme); y
5. leer las señales de HTRF en un lector Victor (PerkinElmer) en modo HTRF después de 60 minutos.

La Cl₅₀ se obtuvo ajustando la relación observada entre la concentración de compuesto/inhibidor y la señal de HTRF con una ecuación logística de 4 parámetros.

25 Los compuestos de la presente invención descritos en los Ejemplos 1-624 son inhibidores potentes de actividad de quinasa JAK2 purificada recombinante con una Cl₅₀ de aproximadamente 0,1 nM - 30 µM. Los compuestos de la presente invención descritos en los Ejemplos 217-234 son inhibidores potentes de actividad de quinasa JAK2 purificada recombinante con una Cl₅₀ de aproximadamente 6 nM – 0,43 µM. Los compuestos de la presente invención descritos en los Ejemplos 372-391 son inhibidores potentes de actividad de quinasa JAK2 purificada recombinante con una Cl₅₀ de aproximadamente 3 nM - 37 nM.

30 Ensayo enzimático de JAK3

Para el ensayo enzimático de JAK3, reacciones (50 µl) contenían tampón IVGN 5X (Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, Brij-35 al 0,01 %, EGTA 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA), DTT 2 mM, sustrato peptídico 2,0 µM, MgATP 25 µM, enzima JAK3 400 pM y compuesto objeto en DMSO al 5 %. Las reacciones se incubaron durante 60 min a TA y se inactivaron con 50 µl de tampón de detección de inactivación 2X (EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, TRITON X-100 al 0,1 %, Europio-Py20 4,7 µM y 2,1 mg/ml de estreptavidina-APC). Se incuba a 1 h a TA y se lee en un Victor V3 ajustado para leer la Transferencia de Energía de Resonancia Fluorescente (Etiqueta 1: Lance 615, Etiqueta 2: Lance 665, Para ambos: retardo = 50 µs, ventana de tiempo=100 µs, ciclo=1000 µs, nivel de energía de flash =103)

El sustrato peptídico es amino hexanoil biotina-EQEDEPEGDYFEWLE-NH₂ (SEC ID N°: 1); en DMSO.

Ensayo enzimático de TYK2

40 Para el ensayo enzimático de TYK2, reacciones (50 µl) contenían tampón IVGN 5X (Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, Brij-35 al 0,01 %, EGTA 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA), DTT 2 mM, sustrato peptídico 2,0 µM, MgATP 15 µM, enzima TYK2 125 pM y compuesto objeto en DMSO al 5 %. Las reacciones se incubaron durante 60 min a TA y se inactivaron con 50 µl de tampón de detección de inactivación 2X (EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, TRITON X-100 al 0,1 %, Europio-Py20 4,7 µM y 2,1 mg/ml de estreptavidina-APC). Se incuba a 1 h a TA y se lee en un Victor V3 ajustado para leer la Transferencia de Energía de Resonancia Fluorescente (Etiqueta 1: Lance 615, Etiqueta 2: Lance 665, Para ambos: retardo = 50 µs, ventana de tiempo=100 µs, ciclo=1000 µs, nivel de energía de flash =103)

El sustrato peptídico es amino hexanoil biotina-EQEDEPEGDYFEWLE-NH₂ (SEC ID N°: 1); en DMSO.

Ensayo para actividad de proteína quinasa de familia JAK

50 Materiales: Conjugado de estreptavidina•aloficocianina (SA•APC) y Europio•criptato (Eu•K) fueron de Packard Instrument Company. pY20 conjugado con Eu•K se produjo como se ha descrito en Cummings, R. T.; McGovern, H. M.; Zheng, S.; Park, Y. W. y Hermes, J. D. Use Of A Phosphotyrosine- Antibody Pair As A General Detection Method In Homogeneous Time Resolved Fluorescence- Application To Human Immunodeficiency Viral Protease. Analytical Biochemistry 1999, 33, 79-93. Las mediciones de fluorescencia de tiempo resuelto homogéneo (HTRF) se realizaron

usando el instrumento Discovery de Packard. El Suplemento de Cultivo T-stim fue de Collaborative Biomedical Research. IL2 de ratón recombinante fue de Pharmingen o R & D. Expresión de quinasa de la familia JAK: los dominios de quinasa JAK3, TYK2 y JAK2 con etiquetas de afinidad "Flag" N terminales se expresaron en células Sf9 usando procedimientos de baculovirus convencionales. El gen de JAK3 humano y el gen de TYK2 humano se pueden adquirir en Update (ahora parte de Millpore Corporation). El dominio de quinasa JAK2 humana se clonó a partir de una biblioteca de ADNc MOLT4 (Clonetech).

5 Ensayo para actividad de proteína quinasa de familia JAK: La actividad de tirosina quinasa se midió mediante detección del péptido fosforilado con tirosina amino hexanoil biotina-EQEDEPEGDYFEWLE-NH₂ (SEC ID Nº: 1); (S, en lo sucesivo en el presente documento) detectado mediante fluorescencia de tiempo resuelto usando un anticuerpo marcado con euorropio frente a fosftirosina (pY20). Las reacciones de fosforilación catalizadas por JAK3 (JH1) se llevaron a cabo en un volumen de reacción total de 30 µl. El compuesto se desarrolló en DMSO al 5 % y se incubó previamente con tampón de enzima (EB). El EB comprendía tampón de quinasa 5X Invitrogen (Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, Brij-35 al 0,01 %, EGTA 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA), DTT 2 mM (final), S 2 µM (final) y enzima JAK3 250 pM (final). El ensayo se desarrolló a ATP K_m (5 µM final) durante 40 a 80 minutos. Las reacciones se desarrollaron a temperatura ambiente y se inactivaron con un volumen igual de tampón de inactivación (QB) (EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, TRITON X-100 al 0,1 %) que contiene 50 µg/ml de conjugado SA•APC y pY20 conjugado con Eu•K 0,75 nM. Esta mezcla se incubó a temperatura ambiente durante al menos 60 minutos y se leyó en un lector de fluorescencia optimizado a Ex=320 nm y Em₁=665 nm (SA-APC) y Em₂=615 nM (Eu). Los datos se analizaron usando un ajuste de 4P convencional en la proporción de los resultados de Em: (EM₁+EM₂) *10.000.

10 20 Ensayo de p-STAT5 SureFire™ AlphaScreen™ HEL irf1-bla de 384 pocillos de JAK2

15 Principio: Cuando se activa y dimeriza JAK2, la misma fosforila STAT5 que se transloca al núcleo y activa la transcripción de genes diana. El ensayo de p- STAT5 AlphaScreen™ SureFire™ (Perkin Elmer y TGR Biosciences) usa tanto anticuerpo anti-fosfo-STAT5 biotinilado, que se captura por perlas donadoras revestidas con Estreptavidina como anticuerpo anti-STAT5 total, que se captura por perlas aceptadoras conjugadas con Proteína A. La línea de células irf1-bla HEL CellSensor™ se creó mediante la transducción de células HEL 92.1.7 parentales (ATCC) con el vector pLenti-bsd/irf1-bla CellSensor™. Cuando ambos anticuerpos se unen a proteínas fosfo-STAT5 liberadas a partir de las células HEL irf1-bla, las perlas Donadoras y Aceptadoras se llevan a la proximidad cercana (< = 200 nm) y se inicia una cascada de reacciones químicas para producir una señal enormemente amplificada. Tras la excitación con láser, un fotosensibilizador en la perla donadora convierte el oxígeno ambiente en un estado singlete más excitado. 20 Las moléculas de oxígeno de estado singlete se difunden a través para reaccionar con un agente de quimioluminiscencia en la perla aceptadora que después activa los fluoróforos contenidos dentro de la misma perla. Posteriormente los fluoróforos emiten luz a 520-620 nm. La intensidad de luz emitida es directamente proporcional a la cantidad de proteínas fosfo-STAT5 liberadas a partir de las células HEL irf1-bla.

25 35 Medio de Cultivo: Medio RPMI 1640 (Invitrogen) con FBS dializado al 10 % (Invitrogen), 1 pg/ml de blasticidina, NEAA 0,1 mM, piruvato de sodio 1 mM y Pen-Strep al 1 %.

30 Procedimiento: El día 1, separar las células HEL irf1-bla a una densidad de 500.000 células/ml. Incubar las células en un matraz de cultivo de tejido a 37 °C, CO₂ al 5 % durante una noche. El día 2, recoger las células y lavarlas una vez con HBSS (Invitrogen) que contiene FBS dializado al 0,5 %. A continuación, sembrar las células a una densidad de 100.000 células/pocillo en 8 µl de HBSS con FBS dializado al 0,5 % en placas de microtitulación de 384 pocillos. 35 Temporalmente poner estas placas celulares en una incubadora a 37 °C, CO₂ al 5 %. Para preparar una placa de compuesto, preparar compuestos diluidos en serie en DMSO a una concentración de reserva 500X. Transferir 2 µl de los compuestos diluidos en serie desde la placa de compuesto hasta una placa de dilución intermedia que contiene 198 µl de HBSS con FBS dializado al 0,5 %. A continuación, transferir 2 µl de compuestos diluidos de forma intermedia a cada pocillo de la placa celular para obtener una dilución final de 1:500 de cada compuesto de ensayo y controles. 40 45 Incubar las placas celulares a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 1 h. Añadir 2,5 µl/pocillo de tampón de lisis 5X del kit a las placas celulares. Agitar suavemente las placas durante 5-10 min.

50 Preparar la mezcla de reactivo de detección A añadiendo 800 µl de tampón de reacción, 20 µl de perlas aceptadoras y 200 µl de tampón de activación. Añadir 15 µl/pocillo de mezcla de detección A a las placas celulares y agitar suavemente las placas durante 1-2 min. Sellar las placas con una cubierta adhesiva e incubar a temperatura ambiente durante 2 h, evitando la exposición a la luz. Preparar la mezcla de detección B añadiendo 400 µl de tampón de dilución y 20 µl de perlas donadoras. Añadir 6 µl/pocillo de mezcla B a las placas celulares y agitar suavemente las placas durante 1-2 min. Sellar las placas con una cubierta adhesiva e incubar a temperatura ambiente durante 2 h, evitando la exposición a la luz. Leer las placas en un lector de placas capaz de AlphaScreen.

55 Los compuestos de la presente invención descritos en los Ejemplos 1-624 son inhibidores potentes de pSTAT5 en el ensayo de actividad de p- STAT5 de HEL irf1-bla AlphaScreen™ SureFire™ con un punto de inflexión (PI) de < 20 µ.

Ensayos de proliferación celular: células CTLL-2 (ATCC) se mantuvieron en Complemento de Cultivo T-stim al 6 % (fuente de IL2) en RPMI-1640 complementado con suero fetal bovino al 10 %, piruvato de sodio 1 mM, β-mercaptopetanol 50 µ, L-glutamina 1,4 mM, HEPES 10 mM, 1 mg/ml de dextrosa, aminoácidos esenciales 0,04 mM,

aminoácidos no esenciales 0,02 mM, penicilina y estreptomicina (H10). El día antes del uso en el ensayo de proliferación, las células se lavaron y se resuspendieron en T-stim al 0,2 % a una concentración celular de 5×10^5 /ml. Al día siguiente, las células se lavaron y se sembraron en placas a $0,2\text{-}1 \times 10^5$ células/pocillo en una placa de cultivo de tejido de 96 pocillos (CoStar). Se añadieron 0,05 ng/ml de IL2 recombinante de ratón (Pharmingen), con o sin un compuesto de ensayo o 10 ng/ml de PMA (Sigma) y 1 μ Ci/pocillo de [3 H]-timidina. Después del cultivo durante una noche, las células se recogieron con una tira de filtro de fibra de vidrio (Wallac) y un recolector de células Tomtek. La incorporación de Tritio se midió mediante recuento de escintilación líquida en un contador de escintilación Topcount (Packard).

Los compuestos de la presente invención descritos en los Ejemplos 1-624 son inhibidores potentes de actividad de quinasa JAK2 purificada recombinante con una IC_{50} de aproximadamente 0,8 nM - >3 μ M.

Ensayo de quinasa PDK1 *in vitro*

Se usa PDK1 humana etiquetada con mT (Glu-Glu-Phe) de longitud completa recombinante activada para determinar si los compuestos de la presente invención modulan la actividad enzimática de esta quinasa.

El ADNc, que codifica PDK1 de longitud completa, se subclona en un vector de expresión de baculovirus pBlueBac4.5 (Invitrogen), que contiene una etiqueta media T en fase (MEYMPME) en su extremo N. PDK1 humana etiquetada con mT (Glu-Glu-Phe) de longitud completa recombinante activada soluble se expresa en células de insecto Sf9 infectadas con baculovirus (Kemp Biotechnologies), de acuerdo con el protocolo recomendando por el fabricante. La purificación de inmunofinidad de la quinasa PDK1 a partir del lisado de células de insecto se realiza usando un anticuerpo Tag medio unido a columna de Proteína G-EE. Tras la elución usando Tris 50 mM pH 7,4, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, Na₃VO₄ 0,5 mM, DTT 1 mM, NaF 50 mM, Pirofosfato de Na, Na-β-glicerofosfato, glicerol al 10 %, Completo, microcisteína 1 μ M y 50 μ g/ml de péptido EYMPME, las fracciones que contienen proteína PDK1 se agrupan juntas, en base a análisis de SDS-PAGE y de transferencia de western y después se analizan para concentración de proteína usando el Ensayo de Proteína BCA (Pierce) con BSA como un patrón. El producto final se separó en alícuotas y se ultracongeló en nitrógeno líquido antes de almacenarse a -80 °C. La proteína PDK1 resultante tiene PM de 64 kDa, se fosforila "por defecto" y se purifica como una quinasa activada a partir de células de insecto.

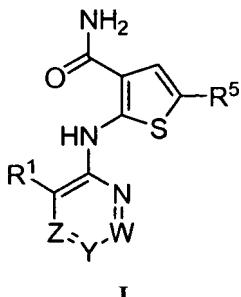
El procedimiento para determinar la potencia de un compuesto para inhibir PDK1 quinasa comprende las siguientes etapas:

1. Preparar soluciones de compuesto diluidas en serie 3 veces en dimetil sulfóxido al 100 % (DMSO) a 20X de las concentraciones finales deseadas en una placa de 384 pocillos.
2. Preparar una mezcla de reacción madre que contiene HEPES 62,5 mM (pH 7,5), MgCl₂ 12,5 mM, Brij-35 al 0,013 %, EGTA 1,25 mM, ditiotreitol 2,5 mM, PDK1 recombinante 1,25 nM y sustrato peptídico sintético biotinilado 375 nM (Biotina-GGDGATMKTFCCGGTPSDGDPGGEFTEF-COOH) (SEC ID Nº: 2).
3. En una placa de ensayo negra, añadir 2,5 μ l de solución de compuesto (o DMSO) y 22,5 μ l de mezcla de reacción madre por pocillo. Preincubar durante 10 min. Iniciar la reacción de quinasa añadiendo 6 μ l de MgATP 0,25 mM por pocillo. Permitir que las reacciones avancen durante 25 min a temperatura ambiente. Las condiciones finales para la reacción son PDK1 1 nM, sustrato peptídico 300 nM, MgATP 5 μ M, MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM, HEPES 50 mM (pH 7,5), Brij-35 al 0,01 %, EGTA 1 mM y DMSO al 5 %.
4. Detener la reacción de quinasa con 30 μ l de tampón de Parada/Detección que contiene EDTA 10 mM, Tampón de Detección Lance 1x (Nº de cat. CR97-100, PerkinElmer), SuperBlocking al 1 % en TBS (Nº de cat. 37535, Pierce), anticuerpo monoclonal fosfo-Akt 5 nM (T308) (Nº de cat. 4056, Cell Signaling Technologies), Anti IgG de conejo marcado con Lance Eu 5 nM (Nº de cat. AD0083, PerkinElmer), y conjugado de Estreptavidina-alafocianina 100 nM (Nº de cat. PJ25S, Prozyme).
5. Leer las señales de HTRF en un lector Envision (PerkinElmer) en modo HTRF después de 60 min.
6. La IC_{50} se determina ajustando la relación observada entre la concentración de compuesto y la señal de HTRF con una ecuación logística de 4 parámetros.

Los compuestos de la presente invención se ensayaron en el ensayo anterior y se observó que tienen una IC_{50} de aproximadamente 150 nM - >30 μ M.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

- 5 W es N o CR⁴;
 Y es N o CR³;
 Z es N o CR²;
 R¹ es hidrógeno, halo, ciano o alquilo C₁₋₃, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halo;
- 10 R² es hidrógeno, halo, ciano o alquilo C₁₋₃, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halo;
 R³ es hidrógeno, halo, ciano, oxo, SO_mR⁸, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, R¹¹, (alquil C₁₋₆)NR⁷R⁸, (alquil C₁₋₆)OR¹², (C=O)NH₂, NH (C=O) R¹², NH (SO_mR⁸)₂, NHCH₂(cicloalquilo C₃₋₆), (alquil C₁₋₆)R¹¹, O(alquil C₁₋₆)R¹¹, CH₂OR¹¹, CH₂NH (C=O) OR¹², en el que dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo;
- 15 R⁴ es hidrógeno, halo, ciano, oxo, NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)OR¹², OR¹², (C=O)OR¹², (alquil C₁₋₆)O(alquil C₁₋₆)R¹¹, CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)NHR¹¹, CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)NHOR¹², CH₂NR¹⁰CH₂CH₂NH(C=O)OR¹², CH₂NR¹⁰(C=O)R¹², CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)R¹¹, CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)OR¹², CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)NHR¹², CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)NHR¹¹, CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)NHR¹¹, CH₂NR¹⁰CH₂(C=O)NR⁶R⁷, CH₂NR¹⁰CH₂R¹¹, CH₂NR¹⁰R¹¹, CH₂NR¹⁰R¹², CH=NOR¹², CH₂OCH₂(C=O)NHCH₂R¹¹, CH₂OCH₂(C=O)R¹¹, CH₂OCH₂(C=O)NHR¹², CH₂OCH₂(C=O)R¹¹, CH₂OCH₂(C=O)NR¹⁰R¹², CH₂O(alquenilo C₂₋₇), CH₂OR¹², CH₂O(C=O)NHR¹², (C=O)NR¹⁰R¹¹, (C=O)NR¹⁰CH₂R¹¹, (C=O)R¹¹, (C=O)NR¹⁰CH₂CH₂R¹¹, (C=O)NR¹⁰R¹², (C=O) NH (alquenilo C₁₋₆), CH (NH₂)(C=O)NH₂, CH(NH(C=O)CH₃)((C=O)NH₂), CH(NH(C=O)OCH₃)((C=O)NH₂), CH₂NH(C=O)OCH₃, CH₂NH(C=O) SO₂CH₃, CH₂NH(C=O)R¹⁰, CH₂NH(C=O)R¹², CH₂(C=O)NR¹⁰R¹², CH₂(C=O)N(R¹⁰)(alquinilo C₂₋₆), alquil C₁₋₆(C=O) NR¹⁰R¹¹, CHR¹¹(C=O) NR¹⁰R¹², (C=O) NR¹⁰R¹², CHR¹¹(C=O) OR¹², CH₂SO₂R¹², CH₂SO₂-(alquil C₁₋₆)-(C=O) NR¹⁰R¹², CH₂SO₂R¹¹, NSO₂NR¹⁰R¹², SO₂R¹² o R¹¹, en los que dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, NR⁶R⁷, CH₂OR¹², OP=O(CH₃)₂, P=O(CH₃)(OCH₃) y R¹¹, y dicho grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halo;
- 30 R⁵ es arilo o heteroarilo, en el que dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos en el átomo de carbono o en el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, R¹², OR¹², R¹¹, NH₂, (alquil C₁₋₆)R¹¹, (C=O) R¹, CH₂NH (C=O) R¹², CH₂O (C=O) R¹², SO_mR⁸, CH₂(trimetilsililo), trimetilsililetoxi y NH (C=O) OR¹²,
- 35 R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con SO_m, -NR⁸R⁹, hidroxilo o -OR⁸;
- 40 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con SO_m, -NR⁸R⁹ o -OR⁸; O
- 45 R⁶ y R⁷ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 4 a 8 miembros (en el que el anillo heterocíclico o heteroarilo puede incorporar adicionalmente otro heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, SO_m y NR⁸), en el que dicho anillo heterocíclico o heteroarilo está opcionalmente sustituido en el carbono o el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, -C(O)alquilo C₁₋₆, hidroxilo y halo;
- 50 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R¹⁰ es hidrógeno, carbobenzoxi, SO_mR⁸, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆) OH o (C=O) H;
 R¹¹ es hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆ (que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxilo y (alquil C₁₋₆)OR¹²), heterociclico (que está opcionalmente sustituido en el carbono o el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C₁₋₆, OR¹², (alquil C₁₋₆)OH, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, (C=O)NH₂, P=O(OCH₂CH₃)₂, NR⁶R⁷, haloalquilo C₁₋₆ y SO_mR⁸), heteroarilo (que está opcionalmente sustituido en el carbono o el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que

consiste en cicloalquilo C₃₋₆, (C=O)N(R¹²)₂, (C=O) R¹², (C=O)OR¹², CH₂(C=O)OR¹², (C=O)N(R¹²)₂, CH₂(C=O)N(R¹²)₂, CH₂N(R¹²)₂, R¹², Si(CH₃)₃, oxo, SO_mR⁸ y (alquil C₁₋₆)OR¹²) o arilo (que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y SO_mR⁸);

5 R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, SO_mR⁸, P=O (CH₃)₂, NR⁸R⁹ y OR⁸; m es un número entero de cero a dos;

o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es arilo, en el que dicho grupo arilo está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, R¹², R¹¹ y SO_mR⁸, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

15 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁵ es arilo, en el que dicho grupo arilo está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y R¹², o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R⁵ es fenilo, en el que dicho grupo fenilo está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y R¹²; R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a dos hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

20 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ es alquilo C₁₋₆, CH₂OR¹², CH₂O(C=O)NHR¹² o CH₂SO₂R¹², en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo y R¹¹; R¹² es alquilo C₁₋₆, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a dos hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

25 6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R⁴ es CH₂OR¹²; R¹² es alquilo C₁₋₆, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

30 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹¹ es heterociclilo (que está opcionalmente sustituido en el carbono o el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo y OR¹²); o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, que es

5-(2,4-Difluorofenil)-2-{{6-(hidroximetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;

5-(2-Fluorofenil)-2-{{6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;

5-(2-Fluorofenil)-2-{{6-(1-hidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;

35 2-{{5-(1-Hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}-5-feniltiofeno-3-carboxamida;

5-fenil-2-(piridin-2-ilamino)tiofeno-3-carboxamida; 2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;

2-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida; 2-[(5-metilpiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;

2-[(3-metilpiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida; 2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;

2-[(3-fluoropiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida; 2-[(4-fluoropiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;

40 2-[(4-cianopiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida; 2-[(3-cianopiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;

2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;

5-fenil-2-{{5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;

5-fenil-2-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;

2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-5-feniltiofeno-3-carboxamida;

45 2-{{6-(hidroximetil)piridin-2-il]amino}-5-feniltiofeno-3-carboxamida;

5-fenil-2-{{3-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;

5-fenil-2-{{6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;

2-{{5-(metilsulfonil)piridin-2-il]amino}-5-feniltiofeno-3-carboxamida;

5-(2,5-diclorofenil)-2-{{6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;

50 5-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;

5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-metoxipiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;

5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-(piridin-2-ilamino)tiofeno-3-carboxamida;

5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-fluoropiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;

5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(4-fluoropiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;

55 2-[(6-cianopiridin-2-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;

5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;

2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;

5-[3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)pirazin-2-carboxilato de metilo;

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-metilpiridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[2-metilpirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[2-metilpirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-fenilpiridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 6-{{(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino}piridin-2-carboxilato de metilo; ácido
 6-{{(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino}piridin-2-carboxílico;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 10 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(hidroximetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-(3-piridinilamino)-3-tiofenocarboxamida;
 5-(2-Fluorofenil)-2-{{[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 15 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-[(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 20 2-{{(6-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il)amino}-5-(2-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,5-diclorofenil)-2-{{(6-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,5-diclorofenil)-2-{{(6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 25 5-(2,5-diclorofenil)-2-{{(6-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{(6-(azetidin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino}-5-(2,5-diclorofenil)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{(6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino}-5-(2,4,6-trifluorofenil)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}-5-(2,4,6-trifluorofenil)tiofeno-3-carboxamida;
 30 5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{(6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{(6-[(4-acetylpirerazin-1-il)metil]piridin-2-il)amino}-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 4-{{(6-{{(3-(aminocarbonil)-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino}piridin-2-il)metil}pirerazin-1-carboxilato de
 35 metilo;
 5-[4-(1,1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{(6-{{(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil}piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{(6-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]piridin-2-il)amino}-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}-5-(4-piridin-4-ilfenil)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 35 5-(4-terc-butilfenil)-2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 [4-(4-(aminocarbonil)-5-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino-2-tienil}fenil}carbamato de metilo;
 40 5-(4-cianofenil)-2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}-5-[4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}-5-[4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{(6-{{(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil}piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 45 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{(6-{{(3R)-3-metilmorfolin-4-il}metil}piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-ciclopropilfenil)-2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-Fluorofenil)-2-{{(6-{{(4-hidroxipiperidin-1-il)metil}piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{(6-{{(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil}piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 50 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{(6-{{(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil}piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{(6-{{(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil}piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{(6-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]piridin-2-il)amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 55 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{(6-{{(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil}piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-fluorofenil)-2-{{(6-{{(3-hidroxiazetidin-1-il)metil}piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-fluorofenil)-2-{{(6-{{(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-clorofenil)-2-{{(6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 60 5-(4-clorofenil)-2-{{(6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{(6-{{(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil)amino}metil}piridin-2-il)amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{(6-{{(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)amino}metil}piridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 65 65 N-{{(6-{{(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}piridin-2-il)metil}glicinato de etilo;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{(6-{{(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil}amino}metil}piridin-2-il)amino}tiofeno

-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino)metil}piridin-2-il]aminotiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((2-dimetilamino)-2-oxoetil]amino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]amino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil}piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino)metil}piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil}piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil}piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[{(6-((2-dimetilamino)-2-oxoetil)(metil)amino)metil}piridin-2-il]amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(morpholin-4-il)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(morpholin-4-il)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((1,3-tiazol-2-il)amino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)amino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-Fluorofenil)-2-{{6-((metilamino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-{{6-((2-hidroxietil)amino)metil}-2-piridinil)amino}-3-tiofenocarboxamida;
 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-{{6-((3-pirrolidinilamino)metil)-2-piridinil)amino}-3-tiofenocarboxamida;
 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-{{6-((4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amino)metil}-2-piridinil)amino}-3-tiofenocarboxamida;
 2-{{6-((3-azetidinilamino)-2-piridinil)amino}-5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-3-tiofenocarboxamida;
 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-{{6-((2-hidroximetil)-1-piperidinil)metil}-2-piridinil)amino}-3-tiofenocarboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((2-hidroxietil)(metil)amino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((2S)-2-hidroxipropil)amino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-((2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil}piridin-2-il]amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((2-hidroxietil)morfolin-4-il)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida; 1-{{6-((3-aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il]metil}pralina;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((2-hidroxietil)amino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((1-hidroximetil)ciclopropil)amino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 (1-{{6-((3-aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-2-il]metil}piperidin-4-il)fosfonato de dietilo;
 2-{{6-((3-dimetilamino)piperidin-1-il)metil}piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-((3-dimetilamino)piperidin-1-il)metil}piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-((3-dimetilamino)piperidin-1-il)metil}piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((3-metilsulfonil)piperidin-1-il)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((3-metilsulfonil)piperidin-1-il)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((3-hidroximetil)morfolin-4-il)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((3-hidroximetil)morfolin-4-il)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil}piridin-2-il]amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-((trifluorometil)piperidin-1-il)metil}piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;

carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il}metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 [2-{{[6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il}metil}amino}etil]carbamato de terc-butilo;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil]piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil]piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 10 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(1-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metil}amino}metil)piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(3-oxociclopent-1-en-1-il)amino}metil}yridine-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 15 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(3-oxociclohex-1-en-1-il)amino}metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-Fluorofenil)-2-{{[6-(1-pirrolidin-1-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{[6-[1-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il]amino}-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 20 2-{{[6-[1-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-[1-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 25 4-{1-[6-{{(3-aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}piridin-2-il]-2-hidroxietil}piperazin-1-carboxilato de metilo;
 4-{1-[6-{{(3-aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}piridin-2-il]-2-hidroxietil}piperazin-1-carboxilato de metilo;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-[2-hidroxi-1-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 30 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-[1-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-[(1S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 35 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-[(1R)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-[(1S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 40 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-[(1R)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-ilpropil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(2-hidroxi-3-metil-1-morfolin-4-ilbutil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 45 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-[2-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 50 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(2-hidroxi-1-morfolin-4-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 4-[[6-{{(3-Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}piridin-2-il](hidroxi)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
 2-{{[6-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(hidroxi)metil]piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 55 2-{{[6-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(hidroxi)metil]piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-[hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-[hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 60 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 4-[[6-{{(3-aminocarbonil)-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}piridin-2-il](hidroxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
 2-{{[6-(1,2-Dihidroxietil)piridin-2-il]amino}-5-(2-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida;
 65 5-(4-Clorofenil)-2-{{[6-(1,2-dihidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-Clorofenil)-2-{{[6-[(cis)-1,2-dihidroxi-1-metilpropil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;

5-(2,5-diclorofenil)-2-{[6-(1,2-dihidroxietil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{[6-(1,2-dihidroxietil)piridin-2-il]amino}-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{(6-[(1S)-1,2-dihidroxi-1-metiletil]piridin-2-il]amino)-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{(6-[(1R)-1,2-dihidroxi-1-metiletil]piridin-2-il]amino)-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5 5-(4-clorofenil)-2-{(6-[(trans)-1,2-dihidroxi-1-metilpropil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 3-C-[6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]-1,5-anhidro-2-desoxipentitol;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 10 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[6-({2-(isopropylamino)-2-oxoetil}amino)metil]piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-({2-[(2-hidroxietil)amino]-2-oxoetil}amino)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 15 {[6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil}{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de bencilo;
 {[6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil}{2-[(2-(metilsulfonil)etil)amino]-2-oxoetil}carbamato de bencilo;
 {[6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil}{2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-2-oxoetil}carbamato de bencilo;
 20 {[6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil}{2-[(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amino]-2-oxoetil}carbamato de bencilo;
 2-{(6-{{2-[(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amino]-2-oxoetil}amino)metil]piridin-2-il]amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 25 2-{(6-{{2-[(2-(dimetilfosforil)etil)amino]-2-oxoetil}amino)metil]piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{(6-{{2-(Ciclopentilamino)-2-oxoetil}(metilsulfonil)amino}metil]piridin-2-il]amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 30 2-{(6-{{2-(Ciclopentilamino)-2-oxoetil}(metil)amino}metil]piridin-2-il]amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(4R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 35 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(4R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 40 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(3S)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(3-2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il]metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 45 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 50 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(2-oxoimidazolidin-1-il)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(3-oxomorfolin-4-il)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(3-oxomorfolin-4-il)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,5-Diclorofenil)-2-{(6-(metoximetil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 55 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-{(6-((2-oxo-2-((tetrahidro-3-furanilmetil)amino)etoxi)metil)-2-piridinil)amino)-3-tiofeno-carboxamida;
 etil)fenil]-2-{(6-[(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida; 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 60 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-[(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetoxi)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)-2-oxoetoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-((2-hidroxietil)amino)-2-oxoetoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 65 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{(6-((2-hidroxietil)amino)-2-oxoetoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-{(6-((2-methoxyethyl)amino)-2-oxoetoxi)metil]piridinil)amino)-3-

tiofenocarboxamida;
 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-((2-oxo-2-(tetrahidro-2-furanilmetil)amino)etoxi)metil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida;
 2-((6-((2-ciclohexilmetil)amino)-2-oxoetoxi)metil)-2-piridinil)amino)-5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-3-tiofenocarboxamida;
 5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-((2-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)etoxi)metil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida;
 2-((6-((2-dimetilamino)etil)amino)-2-oxoetoxi)metil)-2-piridinil)amino)-5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-3-tiofenocarboxamida;
 10 2-((6-((2-dimetilamino)etil)amino)-2-oxoetoxi)metil)-2-piridinil)amino)-5-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-3-tiofenocarboxamida; de
 15 [6-(3-aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metilmelilo;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida; 2-((6-[(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 15 5-[4-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-((6-[(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 20 5-[4-(3-Fluorooxetan-3-il)fenil]-2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-((6-[(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 25 5-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[6-(1-Ciano-1-metiletil)piridin-3-il]-2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-((6-[(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)-5-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carboxamida; 2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 30 2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)-5-[4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)-5-[4-(1H1,2,4-triazol-3-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 35 2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-{4-[(acetilamino)metil]fenil}-2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 40 5-[4-(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 45 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)oxi)metil)piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)oxi)metil)piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 50 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)oxi)metil)piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)oxi)metil)piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 55 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)oxi)metil)piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)oxi)metil)piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 60 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((2S)-2-hidroxipropil)oxi)metil)piridin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((2-isopropoxietoxi)metil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 65 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-((tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)metil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;

2-((6-[(2,2-difluoroetoxi)metil]piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-
 carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(3-metilisoxazol-5-il)metoxi]metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-
 5 carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-
 carboxamida;
 2-((6-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi]metil]piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-
 10 carboxamida;
 2-((6-[(ciclobutilmetoxi)metil]piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(3-metoxi-3-metilbutoxi)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-((6-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metoxi]metil]piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-
 15 carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-
 carboxamida;
 2-((6-[(2-(dimetilamino)etoxi]metil]piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-((6-[(ciclopropilmetoxi)metil]piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-((6-[(4-fluorobenciloxy)metil]piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 20 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(hept-3-in-1-iloxy)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(1,3-oxazol-2-ilmetoxi)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(pirimidin-2-ilmetoxi)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-((6-[(2-(2-Azaespiro[3,3]hept-2-il)etoxi]metil]piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-
 25 carboxamida; 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-(metoximetil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-((6-(Etoximetil)piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-(2-metoxietoxi)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-
 30 carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxy]metil]piridin-2-il)amino]
 tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-(metilsulfonil)etoxi]metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-((6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)amino)-5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 35 6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piridin-2-
 carboxamida;
 6-((3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(ciclo-propilmetil)piridin-2-
 carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-
 40 carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piridin-2-
 carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-
 45 carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]
 piridin-2-carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
 50 carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin
 -2-carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)piridin-2-
 55 carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)piridin-2-
 carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-(morpholin-4-ilcarbonil)piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-
 carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-
 60 carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilpiridin-2-
 carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-hidroxietil)piridin-2-
 carboxamida;
 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-hidroxietil)piridin-2-carboxamida;
 65 6-((3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metileth)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-fluoroprop-2-en-1-il)piridin-2-
 carboxamida;

5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-metilpiridin-2-carboxamida;
 6-(3-(ami-nocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-etil-N-metilpiridin-2-carboxamida;
 5 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-metoxietil)piridin-2-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{(3-metoxiazetidin-1-il)carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)piridin-2-carboxamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-[(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metil]-N-
 10 metilpiridin-2-carboxamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-[[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metil]
 piridin-2-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]carbonil}piridin-2-il)amino]
 15 tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-
 20 carboxamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N,N-bis(2-hidroxietil)piridin-2-
 carboxamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]piridin-2-
 25 carboxamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-2-
 carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-
 carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[3-(hidroximetil)morfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-
 30 carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-
 carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-
 35 carboxamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(3-metiloxetan-3-il)metil]piridin-2-
 carboxamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(1,3-oxazol-2-ilmetil)piridin-2-
 40 carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il]carbonil}piridin-2-il)
 amino]tiofeno-3-carboxamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-metil-N-(pirazin-2-ilmetil)piridin-2-
 carboxamida;
 6-(3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]piridin-
 45 2-carboxamida;
 2-{{[6-(5,6-Dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]
 tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-
 carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-
 50 carboxamida;
 6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-metil-N-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]
 piridin-2-carboxamida;
 6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-(oxetan-2-ilmetil)piridin-2-
 carboxamida;
 2-[(6-{[(Cianoacetil)amino]metil}piridin-2-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 55 2-[(6-(1-Ciano-3-hidroxipropil)piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-(Cianometil)piridin-2-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-(Cianometil)piridin-2-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-(1,2-Diamino-2-oxoetil)piridin-2-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-Amino-1-[6-{{(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino}piridin-2-il]-2-oxoetil}
 60 carbamato de metilo;
 2-(6-[1-(acetilamino)-2-amino-2-oxoetil]piridin-2-il)amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-
 carboxamida;
 {[6-{(3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino}piridin-2-il]metil}carbamato de metilo;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(methylsulfonil)amino]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 65 N-[(6-{(3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienilamino}piridin-2-il]metil]pirimidin-2-
 carboxamida;

N-[6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil]-2-(hidroximetil)isonicotinamida;
 N-[6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 5 N-[6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil]pirimidin-5-carboxamida;
 10 N-[6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 15 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2-hidroxi-2metilpropanoil)amino]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 N-[6-(3-(Ami-nocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)piridin-2-il]metil]-3-metil-1,2,4-
 20 oxadiazol-5-carboxamida;
 N-[6-(3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil]amino)pyndin-2-il]metil]-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;
 2-(6-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 25 2-{[6-(2-Amino-2-oxoetil)piridin-2-il]amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-clorofenil)-2-({6-[2-(metilamino)-2-oxoetil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-clorofenil)-2-({6-[2-oxo-2-(prop-2-in-1-ilammo)etil]piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-clorofenil)-2-[(6-{2-[(cianometil)amino]-2-oxoetil}piridin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 30 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-oxoetil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 35 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(3-hidroximetil)isotiazol-5-il]amino}-2-oxoetil)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]-2-oxoetil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 40 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-{2-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]-2-oxoetil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-{2-(dimetilamino)-1-morfolin-4-il-2-oxoetil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 45 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-{2-(metilamino)-1-morfolin-4-il-2-oxoetil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{[6-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)piridin-2-il]amino})-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 50 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[2-(dimetilamino)-1-hidroxi-2-oxoetil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{[6-(1-Ciano-1-metiletil)piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{[6-(1-Cianoetil)piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-methyletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 55 2-{[6-(1-Cianociclopropil)piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{[6-(2-Amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)piridin-2-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{1,1-dimetil-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-oxoetil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 60 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 65 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{[(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-

carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(4-hidroxibutil)sulfonil}metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{[2-(metilammo)-2-oxoetil}sulfonil}metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil}metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)henil]-2-[(6-{{(2R,3S)-2-metiltetrahidrofurano-3-il}sulfonil}metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 10 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(2S,3S)-2-metiltetrahidrofurano-3-il}sulfonil}metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(isopropil-sulfonil)metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 15 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(etilsulfonil)metil}pirimidin-4-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil]-2-[(6-{{(etilsulfonil)metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil]-2-[(6-{{(isopropilsulfonil)metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 20 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(metilsulfonil)metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(metilsulfonil)metil}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(metilsulfonil)piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(metilsulfonil)piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 25 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(2-hidroxietil)(metil)amino}piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(pirrolidin-1-il)piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-{{(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il}amino]tiofeno-3-carboxamida;
 30 5-(4-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil-2-((6-(4-morfolinil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida;
 5-(2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2-((6-(4-morfolinil)-2-piridinil)amino)-3-tiofenocarboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 35 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[3-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6'-(hidroximetil)-2,3'-bipiridin-6-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-(2,3'-Bipiridin-6-ilamino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 40 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(1'-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-2,3'-bipiridin-6-il)amino]tiofeno-3-carboxamida; 6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N,N-dimetilnicotinamida;
 35 6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-metilnicotinamida;
 6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-N-oxetan-3-ilnico-tinamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 45 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(pirrolidin-1-il)metil]piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida;
 {4-6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)piridin-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetato de etilo;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 50 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]metil]-6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]metil]-6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(3-hidroxiazetidin-1-il)metil]-6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 55 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-(5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)metil]-6-metilpiridin-2-il)amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 60 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-metil-5-(morpholin-4-il)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-(morpholin-4-il)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(5-(hidroximetil)-6-(morpholin-4-il)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 6-(3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil)amino)-2-(morpholin-4-il)nicotinamida;
 65 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;

5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({5-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-metilpiridin-2-il}amino)tiopheno-3-carboxamida;
 2-({5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-metilpiridin-2-il}amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiopheno-3-carboxamida;

5 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({5-[5-(2-metoxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-metilpiridin-2-il}amino)tiopheno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({6-metil-5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2-il}amino)tiopheno-3-carboxamida;

10 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({5-[3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-metilpiridin-2-il}amino)tiopheno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-metil-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;
 15 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({5-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-6-metilpiridin-2-il}amino)tiopheno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-({5-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]-6-metilpiridin-2-il}amino)tiopheno-3-carboxamida;

20 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[(6-metil-5-[2-(3-oxo-morfolin-4-il)etoxi]metil]piridin-2-il)amino]tiopheno-3-carboxamida;
 2-({5-[(Azetidin-3-iloxy)metil]-6-metilpiridin-2-il}amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiopheno-3-carboxamida;
 25 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;
 4-{{6-({3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il}metil}morfolin-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(1-fluoro-2-morfolin-4-iletil)piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;

30 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2-metoxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2-fluoro-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(2-fluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;
 2-{{6-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il}amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiopheno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-metilpiridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;

35 2-{{5-(1-Hidroxi-1-metiletil)-6-metilpiridin-2-il}amino-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)}tiopheno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(1-hidroxietil)-6-metilpiridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(1-hidroxietil)-6-metilpiridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;
 2-{{5-(1-Hidroxietil)-6-metilpiridin-2-il}amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiopheno-3-carboxamida;

40 5-[2-Fluoro-4-(1-metoxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(1-metoxietil)-6-metilpiridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;
 2-{{6-Cloro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il}amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiopheno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-fluoro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-fluoro-5-(metilsulfonil)piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;

45 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-6-fluoropiridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;
 {{6-({3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)-2-metilpiridin-3-il}metil}carbamato de metilo; 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{5-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-metoxipiridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;

50 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(hidroximetil)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida; 2-{{5-Ciano-6-metilpiridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiopheno-3-carboxamida;
 2-{{5-(Acetilamino)-6-metilpiridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiopheno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-metil-5-[(metilsulfonil)amino]piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;

55 2-{{5-[bis(Metilsulfonil)amino]-6-metilpiridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiopheno-3-carboxamida;
 2-{{5-[(Ciclopropilmethyl)amino]-6-metilpiridin-2-il}amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiopheno-3-carboxamida;

60 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-6-metilpiridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(4-metil-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)metil]piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;

65 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(4-metil-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)metil]piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;
 {{6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il}metilo; 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(4-metil-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)metil]piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;

70 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(4-metil-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)metil]piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida; Dimetilfosfinato de [6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metilo;

75 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(4-metil-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)metil]piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;

80 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{6-[(4-metil-4-oxido-1,4-azafosfinan-1-il)metil]piridin-2-il}amino}tiopheno-3-carboxamida;

85 5-[6-({3-(Aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}metilfosfinato de metilo;

1-{[6-({3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{[4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{[4-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-2-{[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-(4-morfolin-4-ilfenil)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-(4-piridin-4-ilfenil)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-(4-hidroxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-(2-hidroxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2-aminofenil)-2-{[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-[6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,4'-bipiridin-5-il)-2-{[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 1-{[6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato
 de metilo;
 1-{[6-({3-(aminocarbonil)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{[4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{[4-(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{[4-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 1-{[6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}-N,N-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 1-{[6-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}-N-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{[(6-{[4-(Aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 1-{[6-({3-(Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)piridin-2-il]metil}-N-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{[5-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}piridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{[2-hidroxi-1-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]piridin-2-il}amino) tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piridin-2-il}amino) tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piridin-2-il}amino) tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)piridin-2-il}amino) tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-clorofenil)-2-{[(6-{(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piridin-2-il}amino) tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{(1H-pirazol-1-ilmetil)piridin-2-il}amino) tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{(1H-imidazol-1-ilmetil)piridin-2-il}amino) tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(5-{(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piridin-2-il}amino) tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(5-{(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)piridin-2-il}amino) tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-metil-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)piridin-2-il}amino) tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)piridin-2-il}amino) tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{[4-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-2-il}amino) tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{[(6-{[4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il}amino) tiofeno-3-carboxamida;

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[fluoro(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;

5 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-{1-hidroxi-1-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[hidroxi(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;

10 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-{hidroxi[1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[1-hidroxi-1-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 15 2-((6-[[1-(2-Amino-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il](hidroxi)metil]piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-((6-{1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}(hidroxi)metil]piridin-2-il)amino)-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;

15 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-{[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]metil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-{[1-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5-il]metil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;

20 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-{[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]metil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-{[1-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5-il]metil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;

25 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;

30 30 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-{[5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}piridin-2-il)amino)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-((6-{[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}piridin-2-il)amino)tiofeno-3-carboxamida;

35 35 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-terc-butilfenil)-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}ammo)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;

40 40 5-[4-(1-hidroxietil)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(hidroximetil)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida; 5-[4-(3-hidroxi-

45 45 oxetan-3-il)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)-5-(6-morpholin-4-il)pirimidin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(3-fluorooxetan-3-il)fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-cianofenil)-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)-5-[4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]tiofeno-3-carboxamida;

50 50 5-[4-(morpholin-4-il)metil]fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(morpholin-4-il)metil]fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(morpholin-4-il)metil]fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[4-(morpholin-4-il)carbonyl]fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida; 5-

55 55 {4-[(acetilamino)metil]fenil}-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{2-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]pirimidin-4-il}amino}-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida; 5-4-[(1S)-1-Hidroxietil]fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;

60 60 5-[4-[(1R)-1-Hidroxietil]fenil]-2-{{2-(morpholin-4-il)metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-[(3-fluorometil)morpholin-4-il]metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-[(2-fluorometil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida; Carbamato de [4-({3-(aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino)pirimidin-2-il] metilmetilo;

65 65 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-([(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino)metil}pirimidin-4-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-([(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino)metil}pirimidin-3-il}amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-([(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]metil}pirimidin-4-il}amino)tiofeno-3-carboxamida;

65 65 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{2-[(pirrolidin-1-yl)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;

5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[2-[(4-trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(2-ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[(dimetilamino)sulfonil]amino}pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[2-(2-hidroxietil)morfolin-4-il]metil}pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridazin-3-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridazin-3-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridazin-3-il]amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{[6-cianopiridazin-3-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 2-[(6-aminopiridazin-3-il)amino]-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(1H-imidazol-1-il)piridazin-3-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il]piridazin-3-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{[6-(3,3-difluoroazetidm-1-il)piridazin-3-il]amino}-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)piridazin-3-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(1H-pirazol-5-il)piridazin-3-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-(1H-pirazol-5-il)piridazin-3-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{[6-oxo-1,2-dihidropiridazin-3-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 [3-{{(3-Aminocarbonil)-5-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-tienil}amino}-6-oxopiridazin-1(6H)-il]acetato de metilo;
 5-[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-{{(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{[6-Morfolin-4-ilmetil]piridin-2-il]amino}-5-piridin-3-iltiofeno-3-carboxamida;
 5-[6-(Hidroximetil)piridin-3-il]-2-{{[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{[6-(Morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(6-Aminopiridin-3-il)-2-{{[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 35 2-{{[6-(Morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-piridin-4-iltiofeno-3-carboxamida;
 5-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-{{[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{[6-(Morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-pirimidin-5-iltiofeno-3-carboxamida;
 2-{{[6-(Morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-(2-piperazin-1-ilpiridin-4-il)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{[6-(2-Hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}-5-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 40 2-{{[6-(2-Hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}-5-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{[6-(2-Hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{[6-{{(4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]piridin-2-il]amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{[6-(2-Hidroxi-1-morfolin-4-iletil)piridin-2-il]amino}-5-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida; 2-{{[6-[(1R o
 45 S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il]amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida; 2-{{[6-[(1R o
 S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il]amino}-5-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tiofeno-3-carboxamida; 2-{{[6-[(1R o
 S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-iletil]piridin-2-il]amino}-5-(4-morfolin-4-ilfenil)tiofeno-3-carboxamida; 2-{{[6-[(1R o
 2-{{[6-(Morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida;
 50 5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-{{[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-etyl-2-{{[2-(morfolin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida; Pivalato de
 [4-(4-(aminocarbonil)-5-{{[2-(morfolin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}-2-tienil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metilo;
 2-{{[2-(Morfolin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{[2-(Morfolin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}-5-{{1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}tiofeno-3-carboxamida;
 55 5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-{{[2-(morfolin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}tiofeno-3-carboxamida;
 2-{{[2-(Morfolin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]amino}-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-{{(6-metilpiridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,4-difluorofenil)-2-{{(6-metilpiridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(4-fluorofenil)-2-{{(6-metilpiridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 60 5-(3-fluorofenil)-2-{{(6-metilpiridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2-fluorofenil)-2-{{(6-metilpiridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,3-difluorofenil)-2-{{(6-metilpiridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2-clorofenil)-2-{{(6-metilpiridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(2,5-diclorofenil)-2-{{(6-metilpiridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 65 5-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2-{{(6-metilpiridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;
 5-(3-clorofenil)-2-{{(6-metilpiridin-2-il)amino}tiofeno-3-carboxamida;

- 2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]-5-[3-(trifluorometil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofeno-3-carboxamida;
5-(5-cloro-2-fluorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
5-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
5-(3,4-diclorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
5-(2,5-difluorofenil)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida;
2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida;
5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]tiofeno-3-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.
- 10 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en terapia.
- 15 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos mieloproliferativos o cáncer.
12. El uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos mieloproliferativos o cáncer.
- 20 13. Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y agentes terapéuticos, quimioterapéuticos y anticáncer.